DIE FUNKTIONEN DER GESUNDEN UND KRANKEN NIERE

VON

DR. MED. ERNST FREY

EMER. O PROF DER PHARMAKOLOGIE UND TOXIKOLOGIE,
EHEM DIREKTOR DES PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUTS DER UNIVERSITÄT IN GÖTTINGEN

UND

DR. MED. JOACHIM FREY

A PL PROF. DER INNEREN MEDIZIN
OBERARZT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄTSKLINIK FREIBURG-BRSG ,
DIREKTOR PROF DR MED L HEILMEYER

MIT 53 ABBILDUNGEN



SPRINGER-VERLAG
BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG
1950

Druck der Wiesbadener Graphische Betriebe GmbH, Wiesbaden

Vorwort.

Wenn wir im folgenden den Versuch unternehmen, die Funktionen der gesunden *und kranken Niere einer Beschreibung und deutenden Erklärung* zuzuführen, so geschah dies — wie stets in der Biologie — vorerst nach der Methode der Zergliederung. Es erwies sich jedoch beinahe von selbst noch ein anderer Weg als beschreitbar, nämlich derjenige einer zusammenfassenden Bearbeitung des Stoffes, damit ein Ausgangspunkt gewonnen sei, Vorstellungen zu formen und zu einem Bild zusammenzufügen, dessen Berechtigung an dem Vergleich mit den analytischen Daten bewertet werden kann.

Es hat uns nicht gelockt, eine vollständige Darstellung aller vorliegenden Befunde und Ansichten über Nierenfunktionen in gesunden und kranken Tagen zu geben, da sie uns oft als überflüssiger, ja sogar hinderlicher Ballast, zumindest als zu vernachlässigende Fakten erschienen. Diese uns willkommene Beschränkung *kam der erstrebten Knappheit der Darstellung zugute. Des weiteren ist uns aber* sicherlich eine Reihe von wichtigen Tatsachen entgangen; dieser Mangel hat zum guten Teil seinen Grund in dem oft undurchdringbaren Gestrüpp der Literatur, zum anderen in der teilweisen Unzugänglichkeit ausländischer Arbeiten. Und so wird der Kenner des Gebietes zweifellos eine Reihe von unverzeihlichen Lücken entdecken müssen, um deren Schließung wir bemüht sein werden.

In der Schilderung der experimentellen und klinischen Befunde stand diejenige der eigenen Arbeiten sehr im Vordergrund, nicht um sie bekannt zu machen, denn sie sind meistens bereits veröffentlicht (jedenfalls soweit es den einen von uns, E. F., betrifft), sondern um die eigene Vorstellung der Harnbereitung aufzuzeigen, damit sie soweit als möglich aus dem Bereich der Theorie, die bei ihrer *Bewährung nach Boltzmann die beste Praxis ist, herausgehoben werden konnte.* Dies war ein sehr kühnes Unterfangen, zu dem wir uns nur zögernd entschlossen. Und wie wir in einigen Punkten unsere Meinung auf Grund experimenteller Beweise — auch eigenen Ursprungs — ändern mußten, so mag es auch in der Zukunft sein. Allerdings ist es doch für uns recht befriedigend gewesen, daß sich bei der Neubearbeitung des Stoffes das Grundgerüst der Anschauungen über die Harnbereitung, wie es schon seit über 40 Jahren bestand, als derart wohlgefügt und haltbar herausstellte, daß sich daraus allein schon die Berechtigung einer zusammenfassenden Darstellung ableitete. Und wenn es sich erwiesen hat, daß wir „hauptsächlich in Begriffen der Funktion und nicht der Struktur denken" (Th. Lewis), so ist das nicht nur als Zeichen der Forschungsrichtung unserer Zeit, der wir uns etwa anglichen, zu bewerten, sondern als Ergebnis der Bearbeitung des Stoffes nach eigenen Gesichtspunkten.

Es soll nicht unerwähnt bleiben, daß wir uns bewußt auf die Niere selbst konzentrierten und beschränkten, obwohl uns die Bedeutung des Gesamtorganis*mus als „Vorniere" Volhards für das Zustandekommen einer Nierenleistung* überhaupt bekannt ist, wie eine Quelle von der Beschaffenheit des Bodens abhängt, dem sie entspringt (Veil), gleichgültig wie ihre Fassung sei. Dabei war es jedoch sehr reizvoll, zu erkennen, daß die Niere, deren Tätigkeit uns auch heute noch als ein Wunder entgegentritt, sich für ihre spezifische Leistung ganz allgemein recht gebräuchlicher Prinzipien bedient, wie sie auch in anderen Organen anzutreffen sind.

I. Nierenfunktion im allgemeinen.

Es erscheint uns notwendig, zuerst einmal eine Basis zu gewinnen fur das Gebäude, dessen Errichtung wir uns vorgenommen haben Sein Inhalt soll der *Ablauf* der Funktionen der Niere in gesunden und kranken Tagen sein. Diese Basis möge in der Herausschälung der Art der wichtigsten Nierenfunktionen bestehen. Auf den ersten Blick erscheint die Frage hiernach fast müßig, denn man möchte annehmen, daß sie in groben Zugen bekannt seien Wir werden aber im weiteren Verlauf der Darstellung, die bewußt eine Vereinfachung erstrebt, erkennen, daß eine Definition der Nierenfunktionen durch den Weg ihrer Erarbeitung nützlich war, insbesondere, weil immer wieder auf diese Grundgedanken zurückgegriffen werden muß.

Zur Erlangung einer *Definition der Nierenfunktionen* wollen wir nicht den üblichen Weg beschreiten, uns allein physiologische Erkenntnisse vor Augen zu fuhren. Vielmehr halten wir es fur dienlich, aus der Menge zahlreicher Nierenkrankheiten diejenigen auszuwahlen, die verstandlich und deutlich eine Funktionsstörung anzeigen können. Diese Auswahl soll jeweils immer nur eine einzige Funktionsstörung betreffen Wir mochten also vorerst gleichsam den Weg von der Pathologie zur Physiologie gehen und versuchen, aus gestörten Funktionen der Niere eine Anschauung uber deren normalen Aufgabenbereich zu gewinnen. Wenn wir später diesen anfänglichen Weg verlassen werden, so geschieht dies nicht allein aus Grunden der Darstellung, sondern ist vornehmlich durch die arbeitsmäßige Behandlung des Stoffes bedingt Es wird ersichtlich werden, daß immer da, wo es zum besseren Verstandnis erforderlich ist, die Betrachtung der krankhaft gestörten Funktion gleichsam zu Hilfe herangezogen wird, um auf diese Weise rückschließend auf normale Ablaufe innerhalb der Niere einen breiteren und sicheren Weg zu erhalten.

Welches sind nun die Hauptfunktionen der Niere? Greifen wir aus der Fülle der Nierenkrankheiten diejenigen heraus, die mit einer Storung nur einer einzigen Funktion behaftet sind oder bei denen eine solche im Vordergrund des klinischen Bildes steht. Dieser Gruppe der „unifunktionellen Storungen" der Niere ist diejenige der „plurifunktionellen" gegenuberzustellen, die die erste Gruppe an Zahl naturlich bei weitem uberwiegt. Denn die Niere ist in fast einzigartiger Weise befahigt, auch einmal nur mit unifunktionellen Krankheiten aufzuwarten. Gerade die Lasion nur einer Funktion aber ist vorzuglich geeignet, ihre Bedeutung in das rechte Licht zu rucken und ihre Arbeitsweise klar erkennen zu lassen. Wir versprechen uns einen nicht zu unterschatzenden Gewinn daraus, indem wir einige Krankheitszustände, wie sie die Klinik zu bieten in der Lage ist, darstellen und mit Beispielen belegen.

1. Regulation des Wasserbestandes.

Eine unifunktionelle Nierenstörung kann beispielsweise eine Vermehrung der Harnmenge oder eine Verminderung derselben betreffen, gefolgt von einer Vermehrung oder Verminderung der Wasseraufnahme. Bei dieser Formulierung wird vorausgesetzt, daß diese Storung primär in der Wasserbearbeitung durch die

bicarbonat) und Säure (23%iges Mononatriumphosphat) nach REHN und Mitarbeiter[16].

Minuten	Harn rechts	Harn links	Bemerkungen
0	pH 6,6	pH 6,	
2	6,6	6,6	
4	6,6	6,6	
			50 cm³ Nabicarbonat i.v.
7	6,8	6,7	
10	6,8	6,8	
13	6,8	6,8	
16	6,8	6,8	
			30 cm³ 23%iges Mononatriumphosphat i.v.
19	6,6	6,8	
21	6,6	6,6	
24	6,6	6,6	

Anstatt bei Basen- und Säurebelastung sich jeweils um 1,0 p_H zu ändern, vollführt der Wasserstoffionengehalt des Harns bei dieser Kranken nur ganz geringe Schwankungen, so daß man von einer fast vollkommenen „Starre" der Ausscheidung saurer und alkalischer Stoffe sprechen kann. So wie bei dieser Nierenfunktionsläsion die Körpersäfte ihre ihnen eigene „Starre" der aktuellen Reaktion verlieren, was H. STRAUB[17] als Poikilopikrie der Körperflüssigkeiten bezeichnet, so kann man nun in Anlehnung hieran von einer *Isopikrie des Harns* sprechen. Neben einer leichten Minderung in der Wasserbearbeitung war in diesem Krankheitsbeispiel demnach vor allem als unifunktionelle Störung eine Hypopikrurie bzw. Isopikrurie festzustellen, während — hier nicht bestimmt — das Blut und die Körpersäfte eine *Poikilopikrie aufweisen dürften. Es besteht also eine* weitgehende Unabhängigkeit der Wasser- und N-Ausscheidung von derjenigen der Säure- und Basenausscheidung, so daß man auch hierbei von einer getrennten Teilfunktion der Niere zu sprechen berechtigt ist, eine Ansicht, für die vor allem BECKMANN[18] eintritt.

Bei Uranvergiftung und Nierenverkleinerung (Exstirpation und Resektion auf 1/4 bis 1/3 Nierensubstanz) fand BECKMANN beim Kaninchen eine starke Verringerung der sonst p_H 4,5 betragenden Variationsbreite, nämlich zwischen p_H 8,08 und 9,17 (Uran) und p_H 6,61 und 8,17 (Nierenverkleinerung). Es dürfte wohl primär ein Unterschied zwischen reduziertem Nierengewebe und funktionsuntüchtigem Parenchym bestehen, der sich — ähnlich der isosthenurischen Ausscheidungsweise bei Schrumpfniere — allmählich verwischt.

Die Niere spielt also zur Wahrung der Isohydrie des Organismus eine hervorragende Rolle (H. STRAUB[17]). „Das mächtigste *Organ zur Regulation des Säure*-Basen-Gleichgewichts scheint jedoch die Niere zu sein, der die Aufgabe zufällt, saure und basische, nichtflüchtige Valenzen immer gerade in dem Verhältnis auszuscheiden, daß die richtige Zusammensetzung des Blutes und der Gewebe gewahrt wird. Zu diesem Zwecke vermag die Niere die Harnreaktion sehr stark nach der sauren und basischen Seite zu verschieben, etwa in dem Reaktionsbereich, der vom reinen Mono- bis zum reinen Diphosphat reicht. Da von den Molekülen der Salze starker Säuren mit starken Basen immer gleich viel Anionen wie Kationen ausgeschieden werden müssen, kann die Niere diese Reaktionsänderungen nur mit Hilfe von schwächeren Säuren vollbringen. Dazu bedient sie sich vor allem der Phosphorsäure." Diese entsteht aus organischen Verbindungen, wie den Nukleinen und Lipoiden, und wird in der Niere selbst in Freiheit gesetzt, wie STARLING und EICHHOLTZ[19] zeigen konnten. Mit dieser Phosphorsäure gebunden werden also die alkalischen Valenzen ausgeschieden. Aber noch in

einem zweiten Sinne wird das Säure-Basen-Gleichgewicht durch die Phosphorsäure beeinflußt: sie wird nur zum Teil mit dem Harn ausgeschieden, zum anderen Teil mit dem Kot. Und da die Form der Alkalisättigung der Phosphorsäure bei den beiden Ausscheidungsstellen verschieden ist, so kommt auch dadurch ein Ausgleich zustande: bei Alkalose wird die Phosphorsäure mit allen drei Valenzen an Alkali gebunden hauptsächlich mit dem Kot ausgeschieden, z. B. als Calciumphosphat, wie sie im Knochen vorkommt. Nur geringe Phosphorsäuremengen verlassen den Körper in diesem Falle mit dem Harn, wo die Phosphorsäure bei neutraler Reaktion etwa nur 1½ Valenzen Alkali gebunden hat. Daher kommt dann auch der Abbau von Knochensubstanz bei Azidose einer Absättigung der Säure gleich.

Nun wechselt die Reaktion des Harns aber nur in relativ engen Grenzen, wie sie dadurch gezogen sind, daß im Harn niemals freie Phosphorsäure auftritt, ebensowenig wie eine dreifach abgesättigte Phosphorsäure. Es schwankt also die Reaktion gewöhnlich nur in Grenzen, die in einem Extrem alle Phosphorsäure als Dinatriumphosphat, im anderen als Mononatriumphosphat enthalten. Mit anderen Worten kann in ausgesprochenen Fällen die aktuelle Harnreaktion zwischen 4,0 und 8,3 p_H liegen, gewöhnlich zwischen p_H-Werten 5 und 7. Der Harn reagiert also niemals auf Methylorange sauer und niemals auf Phenolphthalein alkalisch.

Nur in extremen Fällen, z. B. bei Muskelkrämpfen, sind p_H-Werte von 4,0 beobachtet worden; oder Verfütterung von Borsäure an Frösche ergab einen Exponenten von 4,5. Verfütterung von Soda einen solchen bis 9,5 (ROHDE[20]). An Kindern fand YLPPO[21] nach Trinken von Emser Wasser p_H-Werte von 8,5.

Da man jetzt meist anzunehmen bereit ist, daß in den Glomeruli eine Filtration aus dem Blut stattfindet, der Harn aber in seiner Reaktion saurer als das Blut ist, so muß eine Veränderung der aktuellen Reaktion des Harns während seiner Tubuluspassage eintreten. Diese Umwandlung der Reaktion des Glomerulusfiltrats haben ELLINGER und HIRT[22] sehr deutlich an Bildern des Luminescenzlichtes nach Fluoresceininjektion an der lebenden Niere zeigen können. Es tritt ein allmählicher Übergang der grünen Farbe in Gelb ein, da der Farbstoff bei alkalischer Reaktion grün, bei saurer gelb erscheint. Auch bei Diuresen, welche auf vermehrter Filtration beruhen, hat schon RÜDEL[23] 1892 beobachtet, daß die Reaktion des Harns sich nach der alkalischen Seite zu verändert.

Der Gehalt an starken oder schwachen Säuren geht aus der Änderung der Titrationsacidität hervor, d. h. aus dem Pufferungsvermögen. Bei Titration mit Salzsäure (bis zum Umschlag des Methylorange) oder mit Natronlauge (bis zum Umschlag des Phenolphthaleins) ändert sich der p_H-Wert bei starken Säuren sehr schnell, indem die Titrationskurve sehr steil verläuft. Bei schwachen Säuren ist der Kurvenverlauf der Titration flacher. Dies zeigt sehr schön eine Kurve von STRAUB[24]. — Handelt es sich um einen alkalotischen Zustand des Organismus, so treten mehr organische Säuren in den Harn über, die sonst verbrannt würden.

4. Chemische Arbeit der Niere.

Durch die Betrachtung der Harnreaktion sind wir zur chemischen Arbeit der Niere vorgedrungen, wenn wir z. B. sagen, daß Phosphorsäure aus Nucleinen in Freiheit gesetzt werden kann. Diese Chemofunktion sei jetzt noch weiter erörtert.

Das zuletzt genannte Krankheitsbild mit seiner unifunktionellen Störung der Fähigkeit zur Poikilopikrurie (Fall J. Do.) ist in der Lage, noch einen tieferen Einblick in die gestörte Harnabscheidung zu gewähren.

Sehen wir uns die alveolare Kohlensäurespannung an, so beträgt diese 36 mm Hg, während der Ammoniakgehalt des Harns 5 mg % oder 5 g/Tag ausmacht.

verengerung; aus einer solchen Gefäßreaktion (und Nierenvolumenverringerung) ist auch die starke Diuresehemmung zu erklären, die nach Überdosierung der Digitalisstoffe (0,125 mg Strophanthin und 0,5 cm³ Digitalon in die Nierenarterie des Hundes) von SHANBERO, HENNER und KATZ[53] gefunden wurde. Mit der Methode der Einheilung eines Onkometers konnte REID[54] die *Veränderungen des Nierenvolumens sehr viel deutlicher* sehen als am narkotisierten Tier; die „beobachteten Volumänderungen entsprachen im allgemeinen den Befunden anderer Autoren bei anästhesierten Tieren, jedoch waren bei der Diurese *die Veränderungen* sehr viel ausgesprochener und erheblich verlängert, häufig mehrere Stunden anhaltend. Ähnlich der Milz reagiert auch die Niere auf äußere Reize (plötzliche und ungewohnte *Geräusche, Geruch des Futters) mit Volumänderung*", ein Geschehen, das uns später noch weiter zu beschäftigen hat (Kap. X). Angewandt wurden Coffein, Theobrominnatriumsalicylat, Euphyllin, Pituitrin, Digitalis, Merbaphen, Nitrit, *Epinephrin und Spinalanästhesie. (Nach* i. v. Injektion von destilliertem Wasser — 0,5—1,0 cm³ pro Kilogramm — kam es zu vorübergehender, aber ausgesprochener Verringerung des Nierenvolumens, was auf eine Auflösung der roten Blutkörper zurückzuführen sei und nur an der Niere gefäßverengernd wirke (REID[54]) — Nach Meerzwiebelstoffen sah ROTHLIN[55] an den Blutgefäßen in vivo auf sehr kleine therapeutische Dosen hin *Erweiterung der Extremitäten- und Nierengefäße; in vitro eindeutig* nur Verengerung an Niere, Darm, Kaninchenohr, Froschextremitäten. Diurese trat am normalen Tier ein, unabhängig von der Blutdruckwirkung. Adonidin verursachte nach HERMANN und MALMÉJAC[56] und HERMANN und JOURDAN[56] erst Abnahme des Nierenvolumens mit Hemmung der Harnabsonderung, später eine langdauernde Vergrößerung des Volumens *mit bedeutender Zunahme der Harnmenge; es geht also die diuretische Wirkung mit der* Gefäßwirkung parallel, aber es besteht keine „absolute" Abhängigkeit, wie auch MEYER[57] und JARISCH[58] die Harnabsonderungshemmung als Ausdruck einer Gefäßverengerung auffaßten. — Am herzgesunden Menschen wurden wieder mehr einheitliche Resultate gewonnen: Vermehrung der Harnabsonderung (GOLDBERGER[59]) mit gleichzeitig gesteigerter Kochsalz*ausscheidung* und *Sinken der Blutkochsalzkonzentration* (VEIL und HEILMEYER[60]). — An der isolierten Niere wirken die Digitalisstoffe erweiternd, bei der Katze (KASZTAN[61]), beim Kaninchen (FAHRENKAMP[62]) und Hund (GREMELS[63]). Allerdings nimmt GREMELS ebenso wie nach Coffein auch hier eine von der Gefäßwirkung unabhängige Nierenreaktion der Digitalisstoffe an; „die peripher bedingte Gefäßerweiterung durch Strophanthin und Digitoxin ist nur ein Teilfaktor für das Zustandekommen der Diurese" (Sperrdruck von uns weggelassen) ... „Die ... angeführten Stoffe aus der Purinreihe und der Gruppe der Digitalisglykoside besitzen außerdem noch eine peripher angreifende die Nierengefäße erweiternde Wirkung, die eine durch die Steigerung der Durchblutung bedingte Diurese hervorrufen kann. Die Gefäßwirkung ist unabhängig von der spezifischen Nierenwirkung" (S. 83). Dies nimmt GREMELS deswegen an, weil nicht in allen Versuchen die Durchblutungszunahme der Harnvermehrung parallel ging. Übrigens könnten ja die Digitaliskörper wie die Saponine eine *permeabilitätsvermindernde Wirkung* ausüben, wofür z. B. Farbstoffversuche am Herzen mit Strophanthin sprechen (E. FREY[64]).

Für diuretische Versuche ist ein Herz-Lungen-Nieren-Präparat nicht recht geeignet, weil die Niere sich hier im Zustand einer Mischdiurese (Diabetes insipidus und Salzdiurese durch NaCl und Harnstoff, auch Entnervung) befindet, was nach der Schilderung der einzelnen Diuresetypen verständlicher werden wird (Kap. V).

Gifte, welche die Nierengefäße schädigen, wie Cantharidin, hemmen die Digitalisdiurese; *Stoffe, welche die Epithelien schädigen, vermehren sogar die* Digitalisdiurese (HEDINGER[65]). Nach COSTAPANAGIOTIS[66] soll es beim Frosch trotz ausgesprochener Gefäßverengerung zu einer starken Harnabsonderungsvermehrung (Diurese) kommen, wobei Zyanvergiftung der Niere keinen Einfluß auf die Diurese ausübe, gleichgültig ob die Tubuli oder die *Glomeruli* vergiftet waren.

Nach den manchmal unterschiedlich gefundenen tierexperimentellen Ergebnissen mit Digitalisstoffen läßt sich zusammenfassend jedoch sagen, daß kleine Dosen die Harnabsonderung durch Gefäßerweiterung fördern, während große und toxische Gaben bei gleichzeitiger Durchblutungsdrosselung eine Hemmung bis zur Anurie ausüben. Die Größe der Harnabsonderung steht aber offenbar nicht immer in direkter Abhängigkeit von der Durchblutungsgröße, wie es bei dem Bau der *Niere vielleicht auch gar* nicht erwartet werden kann.

M. SCHNEIDER und WILDBOLZ[67] zeigten, daß durch *Entnervung* der gesunden Niere eine *Steigerung der Blutfülle und der Durchblutung* (65—145%) erreicht wird, während eine Dekapsulation der Niere mit und ohne vorherige Denervierung eine Durchblutungssteigerung der gesunden Niere um 20% hervorruft; Feststellungen, die für die Therapie anurischer Nieren von besonderer Bedeutung sind.

Die Einwirkung des *Hypophysenhinterlappenhormons* auf die Nierendurchblutung ist nach *Feststellungen von* VON DEN VELDEN[68] (1913) Gegenstand weiterer Untersuchungen geworden, der eine Diuresehemmung beim Diabetes insipidus (der hypophysär-diencephalen

Polyurie) fand, nachdem MAGNUS und SCHAEFER[69] sich 1901 schon mit diesem Stoff in seiner Wirkung auf die Niere befaßt hatten. Diese sahen ebenso wie CUSHNY und LAMY[12] eine Erweiterung der Nierengefäße oder eine Steigerung des Blutflusses, OZAKI[18] und FEE und HEMINGWAY[70] eine Abnahme, SCHAEFER und HERRING[71], OEHME[72] und JANSSEN und REIN[4] keine Beeinflussung der Nierendurchblutung. An der isolierten Niere beobachteten RICHARDS und PLANT[73] trotz Zunahme des Nierenvolumens keine Vermehrung der Durchblutung, DALE[74], McCORD[75] und PENTIMALLI und QUERCIA[76] eine Abnahme der Durchblutung. Histologische Gefäßuntersuchungen mit der Benzidindarstellung zeigten bei Mäusen nur bei *Überdosierungen (über 0,001 Voegtlin-Einheiten/g Maus) eine allgemeine Ischämie aller* Gefäßbereiche der Niere (J. FREY); auf das HHH wird noch ausführlich im Kap. X und XI zurückzukommen sein. Dabei ist die Wärmeabfuhr nach JANSSEN und REIN[4] vermindert, was der allgemeinen Beobachtung entspricht, daß Konzentrierung des Harns die Wärmeabfuhr einschränkt.

Auch bei den verschiedenen Stadien der *Nephritis* ist mindestens mit einer normalen Durchblutung zu rechnen, wie Messungen der experimentellen Kaninchennephritis mittels der Thermostromuhr durch SARRE[77] zeigten. „Die Gesamtdurchblutung der experimentellen Masuginephritis ... ist in jedem Stadium gut" (Sperrdruck von uns weggelassen). Dabei ist bei i. v. Tuscheinjektionen nur in den Spätstadien der Nephritis *ein geringerer* Tuschegehalt der Glomerulusschlingen festzustellen, wie auch wir fanden (J. FREY). Aus diesen Untersuchungen geht hervor, daß — analog jeder Entzündung — sogar eine Mehrdurchblutung bei der Nephritis angenommen werden darf, da die arterio-venöse Sauerstoffdifferenz des Nierenblutes sich dabei erniedrigt (SARRE[77]) und die Sauerstoffzehrung des Nephritisgewebes sich erhöht (SARRE und EGER[78]).

Bezüglich der *Grunddurchblutung* der Nieren besteht eine weitgehende *Autonomie*, indem sie sich — bei ihrer gewaltigen Blutversorgung besonders dazu geeignet — nicht an den vasomotorischen Selbststeuerungsreflexen des Kreislaufs mitbeteiligen (HARTMANN, ORSKOV und REIN[6] sowie OPITZ und SMYTH[71]). Bei Blutdruckschwankungen wird die Grunddurchblutung der Niere nicht verändert. Die Schwellendosis für Adrenalin, das auch in der Niere eine Gefäßverengerung hervorruft, liegt für die Nierengefäße 100mal höher als für Muskel- und Hautgefäße. Die Verfasser bezeichnen das Nierengefäßnetz als ein die Kreislaufregulation „beanspruchendes" Gefäßgebiet — wie der Coronar- und Gehirnbereich — während es nur in besonderen Notfällen (CO_2, Erstickung) kreislauf-„regulierend" wirkt, wie auch SPRINGORUM und CENTENERA[5] nachweisen konnten: kleine Adrenalindosen und Einatmung geringer CO_2-Mengen lassen die Nierendurchblutung trotz Anstiegs des Blutdrucks und Harnabsonderungshemmung unbeeinflußt (SPRINGORUM[81]).

Diese Feststellung der „Kreislaufbeanspruchung" steht im Einklang mit derjenigen der „Beanspruchung der Harnfähigmachung" der meisten auszuscheidenden Stoffe durch die Niere, ein Vorgang, der ebenfalls außerhalb der Niere gelegen ist. Es bedeutet also die Blutdurchspülung — gesehen von der Kreislauf- und Nierenseite — in diesem Sinne ein mehr passives und vorgeschriebenes Geschehen.

Wir finden also, daß die Grunddurchblutung der Nieren, die eine weitgehende Autonomie besitzt und vor Blutdruckschwankungen allgemeiner Art geschützt erscheint, eine außerordentlich hohe ist und für den Hund nach Thermostromuhrmessungen etwa 2,5 cm³/g Niere/min beträgt.

Autor	cm³ Nierendurchblutung pro g Niere und Minute
JANSSEN u. REIN[4]	1,6—3,7 (im Durchschnitt 2,5)
SPRINGORUM u. CENTENERA[5]	1,1—8,1 (2,5—3,0)
SCHNEIDER u. WILDBOLZ[67]	1,4—3,0 (2,1)
SARRE[77]	2,7—3,1 (2,9)

wobei gegenüber anderen Methoden diejenige der REINschen Thermostromuhr die gesichertsten Werte ergab. Es ist bei dieser auffallend starken Durchblutung

Arch. klin. Med. 100, 305 (1910). — [66] COSTAPANAGIOTIS: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 167, 660 (1932); 169, 593 (1933). — [67] SCHNEIDER u. WILDBOLZ: Z. Urol. Chir. u. Gyn. 43, 1 (1937). — [68] VON DEN VELDEN: Berl. klin. Wschr. 1913 II, 2083. — [69] MAGNUS u. SCHAEFER: J. Physiol. 27, 9 (1901). — [70] FEE u. HEMINGWAY: J. Physiol. 65, 100 (1928). — [71] SCHÄFER u. HERRING: Trans. roy. Soc. trop. Med. Lond. B 199, 1 (1908). — [72] OEHME, Dtsch. Arch. klin. Med. 127, 261 (1918). — [73] RICHARDS u. PLANT: Amer. J. Physiol. 59, 191 (1921). — [74] DALE: Biochem. J. 4, 427 (1909). — [75] MCCORD: Ann. int. Med. 8, 609 (1911). — [76] PENTIMALLI u. QUERCIA: Sperimentale 66, 123 (1912). — [77] SARRE: Dtsch. Arch. klin. Med 183, 515 (1938/39). — [78] SARRE u. EGER: Z. klin. Med. 136, 96 (1939). — [79] OPITZ u. SMYTH: Pflüg. Arch 238, 633 (1937) — [80] SPRINGORUM: Pflug. Arch. 240, 342 (1938). — [81] PÜTTER: zit. nach VOLHARD, Handb. inn. Med. VI/1. Berlin: Springer 1931, S 37. — [82] REIN: zit. nach STIERLEN: Pflug. Arch. 238, 727 (1937). — [83] HERMANN: Sitzgsber. Akad. Wiss. Wien, Math.-naturwiss. Kl. 36, 349 (1859); 45, Abt. 2, 317 (1862). — [84] STIERLEN: Pflug. Arch. 238, 727 (1937). — [85] MARSHALL u. CRANE: Amer. J. Physiol. 64, 387 (1924) — [86] LIVINGSTONE u. WAGNER: Amer. J. Physiol. 72, 233 (1925). — [87] FAHR: Handb. spez. Path., Anat. u. Histol. VI, S. 140. — [88] SARRE u. ANSORGE: Pflug. Arch. 242, 79 (1939). — [89] LICHTWITZ: Die Praxis der Nierenkrankheiten, 2 Aufl. Berlin: Springer 1925, S. 19.

III. Blutdruckverhältnisse.

1. Der Druck in der gesunden Niere.

Die Frage nach einem Filtrationsvorgang in der Niere bei der Harnbereitung ist an einen ausreichenden intrarenalen *Filtrationsdruck* geknupft. Die treibende Kraft, die aus der die Niere in großem Ausmaß durchfließenden Blutmenge ein Produkt abpreßt, mußte in Form des *Blutdrucks* am Ort dieses Vorgangs verfügbar sein fur ein Geschehen physikalischer Art, das den Harn aus der Stammflussigkeit, dem Blut, entspringen laßt. Und in der Tat steht unter den Bedingungen für die Harnbereitung nach ubereinstimmenden Ergebnissen vielfältiger Versuche der Blutdruck obenan.

Dabei wird zur Beurteilung häufig die Harnmenge als Maß fur die Nierenarbeit genommen. Bedenkt man aber in Anlehnung dessen, was wir bei der Erörterung der Funktionen der Niere (Kap. I) sagten, daß nämlich die Niere neben der Funktion der Wasserausscheidung vor allem eine solche der Wassereinsparung besitzt, ein Vorgang, der ja auch eine Arbeit schlechthin darstellt, so erkennt man unschwer, daß die Heranziehung der Harnmenge als Maß eines Teils der Nierenarbeit nur dann erlaubt wäre, wenn alle anderen Bedingungen — nämlich z. B. die Wasserwanderung in der Niere — gleich blieben. Dies ist jedoch selten und nur unter bestimmten Voraussetzungen der Fall. Schon deshalb ist es nicht in jedem Fall richtig, eine Parallelität zwischen Nierenarbeit und Harnmenge anzunehmen bzw. aus der Menge des entleerten Harns Aussagen uber die Größe eines Teilvorganges der Harnbereitung machen zu wollen; und dies wäre fur die Filtration gegeben. Läßt sich jedoch unter bestimmten Bedingungen eine Abhängigkeit zwischen Druck und Harnmenge finden, so ware dies in positivem Sinne zu verwerten. Mit anderen Worten: steigt mit dem Druck auch die Harnmenge, so spräche dies fur einen Filtrationsvorgang in der Niere; lassen sich Abweichungen davon finden, so können diese nicht als Gegenargumente verwandt werden. Wir konnen z. B. eine Abhängigkeit der Wärme auf der Erde vom Sonnenstand im Sommer und Winter konstatieren; ist es aber einmal auch im Sommer bei Sonnenschein kalt, so spricht diese Ausnahme nicht gegen diese physikalische Regel, sondern nur fur das Hinzukommen anderer Umstände.

Genaue Angaben, welcher Minimaldruck für die Nierenfunktion noch notwendig ist, lassen sich auf Grund der Messungen des Arteriendrucks nicht angeben, da durch die Präarteriolen der Niere der Schlagaderdruck in stark wechselndem Ausmaß im Sinne einer Herabsetzung verändert werden kann. Immerhin ist eine Abhängigkeit der Harnabsonderung von der Höhe des Blutdrucks unverkennbar. Denn bei Sinken des Druckes hort die Harnabsonderung auf: so sahen JANSSEN und REIN[1] nach Minderung des Blutdrucks auf 75 mm Hg beim Hund ein Sistieren der Harnausscheidung, auch wenn der Blutstrom durch die Niere noch recht lebhaft war und das 0,9—1,5fache des Nierengewichts in

der Minute betrug. Ebenso fanden STARLING und VERNEY[2] die Harnabscheidung vom Blutdruck abhängig, indem die Harnproduktion bei einem Druck von 40 mm Hg in der Arteria renalis aufhörte. An der isolierten Niere des Kaninchens

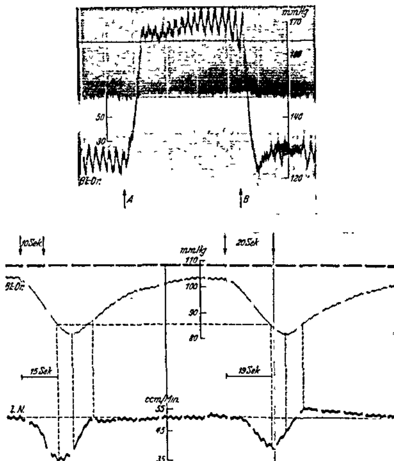


Abb. 1. *Autonomie der Nierendurchblutung*, die nur in Notfällen (Erstickung) unterbrochen wird. Originalkurven von HARTMANN, ORSKOV u. REIN: Pflügers Arch. 238, 239 (1936). — Die obere Kurve stellt zwischen *A* und *B* den pressorischen Effekt des Carotissinusreflexes dar, an dem sich die Nierendurchblutung, außer einer geringen druckpassiven Durchblutungszunahme, nicht beteiligt, während — hier nicht abgebildet — ein CO_2-Reiz (Einatmung von Luft mit 10% CO_2) eine Verminderung der Durchblutung der gleichen Niere auf etwa 50% bewirkte. — In der unteren Kurve ist das Verhalten des Blutdrucks (*Bl-Dr*) und der Durchblutung der li. Nierenvene (*I. N.*) bei zweimaliger gelinder Reizung des li. Nervus vagus registriert. Noch bevor der Blutdruck seinen Tiefpunkt erreicht, kehrt die Nierendurchblutung zur Norm um. Es ist bemerkenswert, daß die Umkehr zeitlich unabhängig vom Reiz bei einem ganz bestimmten Druck erfolgt. Die Vasodilatation in der Niere ist genau so geregelt, daß trotz fortbestehendem niederen Blutdruck die Normaldurchblutung erreicht und bei Druckanstieg kaum überschritten wird.

konnten RICHARDS und PLANT[3] den Blutstrom und Blutdruck unabhängig voneinander ändern und beobachteten, daß die Harnmenge bei gleichbleibender Durchströmung eine lineare Funktion des Blutdrucks ist, eine wichtige Feststellung, die sich jedoch nur durch die Eigentümlichkeiten eines solchen Präparates erreichen läßt, wie wir hinzufügen möchten. Auch DREYER und VERNEY[4]

stellten beim Hund den überwiegenden Einfluß des Drucks vor der durchgeleiteten Blutmenge fest. Ebenso ist an der isolierten Froschniere nach HOHL[5] und HARTWICH[6] die Harnmenge in erster Linie vom Aortendruck abhängig.

Wie schon ausgeführt, besitzt die Niere eine weitgehende Autonomie bei Kreislaufregulierungen, besonders aber nimmt ihre Durchblutung an allgemeinen und üblichen Blutdruckänderungen nicht oder nur gering teil (gegensätzliche Befunde siehe im Kap. X), wie dies aus den eindrucksvollen Befunden von HARTMANN, ØRSKOV und REIN[7] hervorgeht, von denen wir deshalb 2 Kurven (Abb. 2b der S. 243 und Abb. 4 der S. 245 der Arbeit der Verfasser) bringen möchten (Abb. 1). Aus den Legenden ist die jeweilige Versuchsart ersichtlich. Dies besagt aber für unsere Fragestellung, daß durch die Gefäßweitenumstellungen innerhalb der Niere, die ja ebenso den Druck wie auch die Blutmenge/Zeit beeinflussen, dieses Organ eine besonders auffällige Ausregulierungsfähigkeit besitzt; oder anders ausgedrückt, daß vor allem die Druck und Durchblutung regulierenden Arteriolen bei Änderungen des allgemeinen arteriellen Drucks für *Beibehaltung* der für die Nieren zur Harnbereitung notwendigen Druck- und Durchblutungsverhältnisse sorgen. Und daß ein gewisses Minimum für den Druck, eine kritische Kreislaufgröße, nicht unterschritten werden darf, haben wir auseinandergesetzt, es sistiere denn die Harnabsonderung. *Sinkt der mittlere Aortendruck, so können durch Eröffnung der Arteriolen Druck und Durchblutung* der Niere normal gehalten werden und umgekehrt.

Daß der Blutdruck in den Glomeruli „sehr wahrscheinlich" gleich dem der Fingercapillaren sei (VOLHARD[8]), wird durch die Untersuchungen von HAYMANN[9] an der Froschniere widerlegt, der *im Vas afferens einen Innendruck von 85% des Aortendruckes, im Glomerulus einen solchen von 54% ermittelt haben will.* Danach würden also die Nierencapillaren (Glomeruli) unter einem Druck stehen, der mehr als die Hälfte des Aortendrucks beträgt, während der Druck in den Fingercapillaren mit $^1/_5$—$^1/_6$ desselben angegeben wird (TIGERSTEDT[10]).

Zur Frage, ob an der Harnbereitung ein Filtrationsprozeß mitbeteiligt sei, ist auch auf den kolloidosmotischen Druck des Blutes einzugehen. Dieser einem Filtrationsvorgang entgegengerichtete Druck wird durch die Plasmaeiweißkörper, die mit 7—8 g% zu veranschlagen sind, dargestellt und bedeutet eine Saugkraft oder eine flüssigkeitsanziehende Kraft des Blutes im Gegensatz zum Blutdruck, der Blutflüssigkeit aus der Capillare abzupressen vermag. Da die Kolloide die Capillarmembran nicht passieren — *wenigstens unter normalen Bedingungen* nicht —, stellt der Flüssigkeitsaustritt eine sogenannte Ultrafiltration dar. Der kolloidosmotische Druck des Blutplasmas wird angegeben mit

25—30 mm Hg von STARLING[11]
20—25 „ „ „ MOORE u. PARKER[12]
30—34 „ „ „ MOORE u. ROAF[13]
21—28 „ „ „ SCHADE u. CLAUSSEN[14]
21—22 „ „ „ FAHR u. SWANSSEN[15]

und dürfte danach *für den Menschen im Mittel etwa 25—30 mm Hg* betragen. Eine Ultrafiltration wäre also möglich, wenn der Capillardruck in der Niere (etwa in den Glomeruli) etwas höher als der kolloidosmotische Druck von 25 mm Hg, also etwas über 30 mm Hg, läge. Dies stimmt mit den Angaben von JANSSEN und REIN[1] sowie von STARLING und VERNEY[2] gut überein, die sahen, daß bei *einem arteriellen Druck von 75 mm Hg* (Extremitätenarterie) bis zu 40 mm Hg (Art. renalis) die Harnabsonderung aufhört. Es ist also sowohl bei den Grenzdrucken noch ein positiver Druckunterschied vom Blutdruck zum Kolloiddruck vorhanden, wie auch bei normalem Blutdruck ein ausreichendes Druckgefälle zur Blutvorwärtstreibung von der Arterie zur Capillare, sowie vor allem der wichtige Drucküberschuß zur Filtration zur Verfügung steht. Nach WINTON[16] beträgt der Druck in den Glomeruluscapillaren $^2/_3$ des Blutdrucks in

der Art. renalis; das wäre bei etwa 100 mm Hg ein Glomerulusblutdruck von 67 mm Hg. Ist ein kritischer Blutdruckwert unterschritten, so soll es sogar zur Niereninsuffizienz kommen können (Azotämie), wie KERPEL-FRONIUS[17] (Literatur siehe dort) beschreibt.

Der Einwand HILLS[18], daß eine Filtration deshalb unmöglich sei, weil beim Frosch ein Stillstand der Arteriolendurchblutung durch Druck von außen mit 25—30 mm Hg und eine Verlangsamung der Glomerulusdurchblutung mit 5—10 mm Hg zu erreichen sei (also danach Schätzung des Glomerulusblutdrucks auf 13—15 mm Hg), wird durch den niedrigen kolloidosmotischen Druck des Froschblutes (2—11 mm Hg) entkräftet HAYMANN[9] widerlegte experimentell die HILLschen Befunde Damit wird auch der Argumentation LICHTWITZ'[19] der Boden entzogen, daß „für die Annahme eines Flüssigkeitsdurchtritts nach Art der Ultrafiltration kein Raum" sei, weil für gewöhnlich der Kapillardruck nach seiner Annahme niedriger sei als der kolloidosmotische Druck; das Umgekehrte ist vielmehr der Fall Auch der Einwand PÜTTERS[20], daß Mäuse einen niedrigeren Blutdruck hätten (unter 30 mm Hg), als er für eine Filtration erforderlich sei, wird durch die Messungen von BEHRENS[21] widerlegt, der in der Art carotis der Maus einen Druck von etwa 80—100 mm Hg fand. Auch KUNSTMANN[22] ermittelte beim gleichen Versuchstier einen solchen von 70—75 mm Hg in der hinteren Extremität, Werte, die auch wir in gleicher Höhe am Schwanz messen konnten (J FREY).

Ja, wir können verallgemeinernd sagen daß der Blutdruck (vornehmlich der Capillardruck) der Tiere sich auf die Höhe der Eiweißprozente ihres Plasmas einstellt Kennen wir doch nach den Untersuchungen von SCHADE[23] in allen anderen Capillargebieten ähnliche, auf den Druckverhältnissen beruhende Flüssigkeitswanderungen, die man leicht durch intravitale Farbstoffaustritte sichtbar machen kann (z B. PFAFF und HEROLD[24]). In der Mitte der Capillare halten sich Blut- und Colloiddruck die Waage, am Anfang des Gefäßes überwiegt der Blutdruck (Flüssigkeitsaustritt), am Ende derselben der Colloiddruck (Flüssigkeitseintritt), so daß im Capillargebiet eine ständige Flüssigkeitswanderung stattfindet. Durch Änderung vornehmlich der Druckverhältnisse kann nun die Filtrationskraft und auch ihre Fläche verändert werden, so daß vermehrter Austritt oder Eintritt die Folge ist.

Auch eine Änderung des dem Blutdruck entgegengesetzt wirkenden Kolloiddrucks des Blutes in der Niere *mußte unter Umständen die Harnmenge beeinflussen.* Bei einer Herabsetzung des kolloidosmotischen Druckes dürfte die Filtrierbarkeit der Blutflüssigkeit zunehmen, wie es STARLING[11] sah, und so ist vielfach die Hydrämie als Ursache einer Harnvermehrung (Diurese) angesehen worden, wir kommen auf diesen Punkt später noch zurück. Umgekehrt sah KNOWLTON[25] bei Erhöhung des Kolloiddrucks durch Gelatine eine Kochsalzdiurese viel geringer ausfallen als ohne diese Es kann also durch „Verdünnung des Blutes" (Abnahme des Kolloiddruckes) eine Erleichterung der Harnabsonderung ebenso eintreten, wie durch Erhöhung des Kolloiddrucks eine Behinderung entstehen kann.

Dies hat einmal zu einem Fehlschluß Veranlassung gegeben, indem MAGNUS[26] durch Transfusion von Blut eines Tieres auf das andere zwar eine Steigerung des Arterien- und Venendruckes, also auch des Capillardrucks erzielen konnte, aber keine Diurese eintreten sah, was ihn veranlaßte, den Druck als treibende Kraft abzulehnen. Dagegen haben CUSHNY[27] und KNOWLTON[25] mit Recht eingewandt, daß die Plasmaflüssigkeit sehr rasch in das Gewebe übertritt, in den Blutgefäßen eine an Kolloid (und Blutzellen) angereicherte Flüssigkeit zurückbleibt, die die Zunahme des Blutdrucks in den Capillaren hinsichtlich des Abpressens eines Filtrats überkompensiere

Wir können also feststellen, daß die Voraussetzungen gegeben sind, unter denen ein Filtrationsvorgang in der Niere möglich ist, indem ohne Zweifel *ein den Kolloiddruck des Blutes überwiegender Blutdruck zur Verfügung steht. Und* in der Tat läßt sich eine Abhängigkeit der Menge der Harnproduktion vom Blutdruck einerseits, wie vom entgegengesetzt gerichteten Kolloiddruck andererseits recht gut erkennen, so daß die Vorstellung eines Ultrafiltrationsprozesses innerhalb der Niere durch die angeführten Experimente als durchaus möglich erscheint. Im Kap. XI kommen wir hierauf wieder zurück. Wenn nicht immer eine strenge Parallelität zwischen der Größe dieser physikalisch wirksamen Kräfte und ihrem Produkt, dem Harn, anzutreffen ist, so kann dies nicht weiter wundernehmen,

denn der Filtrationsvorgang stellt ja einen, nicht aber den alleinigen Arbeitsvorgang der Niere dar. Es kann das Filtrationsprodukt durch Wasserwanderung innerhalb der Niere verändert werden, so daß einmal weniger, möglicherweise aber auch mehr definitiver Harn aus der Niere ausgestoßen werden kann, als *Glomerulusfiltrat vorlag*. *Ebenso weisen wir* nochmals auf den wichtigen druck- und durchblutungsregulierenden Mechanismus hin (HARTMANN, ØRSKOV und REIN[7]), der offensichtlich innerhalb der Niere gelegen ist und bei dem auffällt, in welch weitem Maß die Niere die ihr eigene Kreislaufgröße konstant zu erhalten weiß.

Aus scheinbaren Unstimmigkeiten aber den Grund fur eine Ablehnung eines Filtrationsvorganges zu entnehmen, wie es z. B. VOLHARD[8] tat, heißt, einzelne Bedingungen der Harnabsonderung zu ubersehen, auch wenn „man den Eindruck gewinnt, die die Capillarschlingen bedeckende Membran des Knauels setzt einer Ultrafiltration den größten Widerstand entgegen" (S. 11). Wie es um die Funktion des die Glomerulusschlingen überziehenden Blattes der BOWMANschen Kapsel bestellt ist, geht am besten aus den Worten CLARAS[23] hervor (S 79): „*Die Frage* nach der Art dieses Überzuges war bis vor kurzem heftig umstritten, durfte aber heute durch die Untersuchungen von v. MÖLLENDORFF (1927), BARGMANN (1929, 1931, 1933, 1934, 1936 und 1937) und mir (CLARA 1936) wohl in dem Sinne entschieden sein, daß die Glomeruli nicht, wie es die klassische Vorstellung lehrt, von einer geschlossenen Lage von platten Epithelzellen" uberzogen werden, „sondern von sternförmig verzweigten Zellen (‚Epizyten', CLARA 1936), die mit ihren Ausläufern die Gefäßschlingen krallenartig umklammern und durch die Lucken zwischen diesen Auslaufern das Capillargrundhäutchen unmittelbar an den Capillarraum grenzen lassen. Die Epizyten stellen die Überreste des ursprunglich vorhandenen Epithels dar und setzen sich in der Gegend des Gefäßpols kontinuierlich in das Epithel des ‚außeren Blattes' der BOWMANschen Kapsel fort." — BECHER[29], der offenbar den neuesten Stand (1944) des Wissensgutes uber die Niere mitzuteilen bestrebt ist, kommt einerseits zur Ansicht, „daß eine rein physikalische Filtration im Glomerulus unwahrscheinlich *ist*", *andererseits* „*muß man doch zugeben, daß der Vorgang der Harnbildung* im Glomerulus einer Filtration sehr nahesteht". Auch ist das Fehlen einer Polyurie bei Venenstauung nicht als Gegenbeweis einer Filtration anzuerkennen, wie es HEIDENHAIN[30] tat, wenn man die Kreislaufautonomie der Niere berucksichtigt, die auch bei Bluthochdruck eine vielleicht zu diskutierende Polyurie verhindert; außerdem muß bei Venenstauung „die Kolloidkonzentration sehr rasch so hoch ansteigen, daß der Blutdruck nicht mehr zur Filtration ausreicht" (HÖBER[31]).

Fassen wir zusammen, so sehen wir, daß die Kreislaufgroßen (Blutdruck und Blutmenge) in der Niere ausreichend vorhanden sind, um eine Ultrafiltration als einen der Arbeitsvorgange zu ermöglichen, und daß also damit eine physikalische Arbeitsweise gegeben ist.

2. Blutdruck bei Nierenerkrankungen.

Bei einer großen Anzahl von Nierenerkrankungen (Typ I und II nach ELLIS[32]) ist als eines der hervorstechenden Symptome eine *Hypertension* zu finden. Es handelt sich hierbei um krankhafte Prozesse, die, in der Nierenrinde (Glomeruli) lokalisiert, offenbar zu dieser Blutdruckerhohung Anlaß geben, während Tubuluserkrankungen ohne eine solche einherzugehen pflegen.

VOLHARD[33] deduzierte in genialer Konzeption, daß die renale Hypertension humoralen Ursprungs sein müsse, hervorgerufen durch einen Stoff, der in der Niere selbst entstehe Die sich daran anschließenden experimentellen Untersuchungen seiner und der GOLDBLATT- sowie HOUSSAY-PAGEschen Schule in Amerika und einer Reihe anderer Autoren haben dies in glanzender Weise bestätigen können.

Es ist in diesem Zusammenhang nicht beabsichtigt, eine vollständige Übersicht über dieses sehr interessante pathologisch-physiologische Kapitel der Blutdruckbeeinflussung zu geben, da es den Rahmen unserer Darstellung sprengen wurde; auch sind eine Reihe von experimentellen und klinischen Befunden noch so ungenügend geklärt und gegeneinander abgewogen, daß hieruber eine allgemein gultige Ansicht nicht geäußert werden kann. Fur

ein näheres Studium sei auf die Zusammenfassungen von VOLHARD[33], BECHER[34], HESSEL[35], ENGER[36], HOLTZ[37], VEIL und STURM[38], v. BERGMANN[39], SIEBECK[40], BILECKI und OTTO[41], BOHN[42], SCHLEICHER[43], BENNET[44] u. a. hingewiesen, sowie vor allem auf BRAUN MENENDEZ, FASCIOLO, LELOIR, MUNOZ und TAQUINI[45]

Das Ingangkommen des humoralen Mechanismus, der von VOLHARD[33] gefordert wurde, konnte durch Drosselungsversuche an der Nierenarterie zuerst von VOLHARDS Schuler HARTWICH[46] erwiesen werden (1929). Spater ist dann von GOLDBLATT und Mitarbeitern[47] (1934) in großen Versuchsreihen der „Drosselungshochdruck" durch Anlegung einer Metallklammer um die Nierenarterie gepruft und in Einzelheiten aufgeklart worden, andere Untersuchergruppen waren hieran ebenfalls maßgeblich beteiligt. Es genugt aber auch eine Kompression des Nierenparenchyms (PAGE[48], HERMANN, JOUDAN und VIAL[49]) zur Erzeugung eines Dauerhochdrucks, was vielleicht fur die Klinik von Bedeutung sein kann.

Es sind mehrere Substanzen beschrieben worden, welche aus der Niere gewonnen, eine Erhohung des Blutdrucks herbeifuhren konnen Zur Zeit kann man den Stand unserer Kenntnisse dahin zusammenfassen (soweit uns die Literatur zuganglich war), daß in der Niere ein ziemlich stabiles Ferment von Eiweißcharakter (Renin) — offenbar in inaktiver Form (WILLIAMS, GROLLMANN und HARRISON[50]) — vorhanden ist, durch welches nach seiner Freisetzung aus der Niere der eigentliche Wirkkorper (Hypertensin, auch Angiotonin u a genannt) *aus einer Globulinverbindung des Plasmas (Hypertensinogen, ein α-2-Globulin* nach PLENTL, PAGE und DAVIS[51], LONGSWORTH, FERRY und ARMSTRONG[52] u. a.) entsteht Offenbar kann außerdem noch ein Gemisch in Frage kommen, welches sich aus Tyramin, Oxytyramin, Arterenol und Adrenalin zusammensetzen soll und sich im Blut und Harn (Urosympathin) nachweisen laßt (HOLTZ[37]). Das eben erwahnte proteolytische Ferment Renin ist in normalen Nieren vorhanden, die blutdrucksteigernden Stoffe dagegen erst nach Durchblutungsdrosselung der Nieren. Daß bei dem Zustand der renalen Ischamie ein Hochdruck entsteht, ist haufig beschrieben worden und es wurde dabei nach dem jeweils vermuteten Stoff gefahndet, der diese Hypertonie entstehen lasse, wie aus den weiteren Ausfuhrungen hervorgeht

Ferner beschaftigten sich viele Arbeiten mit der zweiten Frage, ob ein solcher hypertensiver Stoff auch im Blut Hochdruckkranker nachweisbar ist, wie gezeigt wird, war dieses Bemuhen von maßigem Erfolg begleitet. Daß überhaupt bei Drosselung der Blutzufuhr der Nieren eine blutdrucksteigernde Substanz im Blut auftritt und nicht etwa nervose Einflusse fur die Hypertonie verantwortlich sind, geht aus den Versuchen von ENGER und GERSTNER[53] hervor, welche die Nieren nur durch Kanulen mit dem Korper in Verbindung ließen und auch dann noch einen Drosselungshochdruck sahen. Ebenso bleibt auch nach Denervierung des Splanchnicus sowie Zerstorung des Spinalstrangs unterhalb des 5. Zervikalwirbels usw. die Wirksamkeit des Vorganges aufrechterhalten (GOLDBLATT und Mitarbeiter[47, 54]), der Drosselungshochdruck befalle beim Hund nach den gleichen Autoren lediglich den großen Kreislauf. Ferner konnten HOUSSAY und Mitarbeiter[55] (1) zeigen, daß die gedrosselte, an den Nacken transplantierte Niere Hochdruck verursacht, der nach Exstirpation wieder verschwand; Verfasser sahen außerdem durch das Blut hochdruckkranker Hunde eine Gefäßkonstriktion am Kaninchenohr (2) Ebenso haben VERNEY und VOGT[56] an einer Darmschlinge, die an ein Herzlungenpraparat angeschlossen war, dann eine Gefäßverengerung gesehen, wenn sie anstatt Blut aus einer gesunden Niere solches aus einer gedrosselten durchleiteten. Die Ursache des renalen Hochdrucks ist also ein von der kranken Niere abgegebener Stoff (Renin), der die enzymatische Aufspaltung des Plasmahypertensinogens zum gefäßaktiven Hypertensin bewirkt.

Der Nachweis eines hypertensiven Stoffes im Blut hochdruckkranker Menschen und Tiere ist mit wechselndem Erfolg außerordentlich häufig erstrebt worden. KAHLSON und WERZ[57] z. B. fanden im normalen Blut keine konstriktorisch wirksamen Stoffe, wohl aber bei Hypertonie, Hyperthyreose usw.; diese Stoffe sind keine Adrenalinkörper, wobei die Verfasser das empfindlichste Testobjekt, das Kaninchenohr, benutzten. Auch VOGT[58] sah am gleichen Präparat das Plasma Hochdruckkranker stärker konstriktorisch wirken als normales Plasma; dabei wurde durch Gynergenzusatz erwiesen, daß es sich nicht um Adrenalin handeln konnte. Die Abnahme der Tropfenzahl betrug bei normalem Plasma 7,4%, bei essentiellem Hochdruck 11,6% und bei renalem Hochdruck 11,2%.

Die einzelnen Fragen, soweit sie hier interessieren, sind folgende.

Renin. Hypertensin. TIGERSTEDT und BERGMANN[59] haben in wäßrigen Nierenextrakten vom Schwein, Hund, Katze und Mensch zuerst ein blutdrucksteigerndes Prinzip nachgewiesen (1898), das in anderen Organen (Hirn, Muskel, Darm, Nebenniere, Milz und Blut) nicht gefunden wurde. Nach Drosselung der Renalarterie entsteht in der vom Blut durchströmten Niere Renin, nicht aber durch Durchblutungsverminderung im Bein (KOHLSTAEDT und PAGE[60]). Nach den Feststellungen von BRAUN-MENENDEZ (zit. nach CRUZ COKE[54]), PAGE und Mitarbeiter[61], PLENTL, PAGE und DAVIS[51], PLENTL und PAGE[62] u. a. handelt es sich beim Renin um ein thermolabiles, nicht diffusibles, proteolytisches Ferment. Der Reningehalt menschlicher Nieren wurde als wechselnd gefunden (LANDIS[63]). Es ist interessant, daß auch andere tyrosinhaltige Eiweißkörper durch hydrolytische Aufspaltung mit Pepsin Substanzen ergeben, die ähnlich dem Hypertensin wirken (CROXATTO und CROXATTO[64]) und die deshalb Pepsitensin genannt wurden; auch hierdurch wird der enzymatische Charakter des Renins unterstrichen. Daß die Größe der Reninsekretion abhängig ist von der Größe der Durchblutungsdr sselung, wurde gesagt. Es ist aber schwierig zu entscheiden, welche Ursachen hierfur verantwortlich gemacht werden durfen: Abfall des durchschnittlichen Blutdrucks, des Pulsdrucks oder der durchfließenden Blutmenge (und damit des Sauerstoffangebots). Nach HIUDOBRO und BRAUN-MENENDEZ[65] scheint eine Hypoxydose die Reninsekretion nicht zu verändern, denn nach Atmung eines Gasgemisches mit 6—8% O_2 und damit Senkung des O_2-Gehalts des arteriellen Blutes auf 25% des normalen wurde kein Renin im Blut nachgewiesen. Auch der Befund von TAQUINI und BRAUN-MENENDEZ[66], die nach Wiederingangkommen der Zirkulation in vollkommen ischämischen Nieren große Mengen Renin nachwiesen, spricht ebensowenig allein fur die hypoxämische Genese des Renins wie der Nachweis des Renins nach partieller Ischämie der Niere (DELL'ORO und BRAUN-MENENDEZ[67]), Blutdruckabfall[65], hämorrhagischem Schock (DEXTER, FRANK, HAYNES und ALTSCHULE[68]; COLLINS und HAMILTON[69]), bei Glomerulonephritis (FASCIOLO, zit. nach LELOIR[54]) und Schwangerschaftstoxikosen (DEXTER und HAYNES[70]). Es könnte weiterhin für die Reningenese die Reduktion der Druckamplitude maßgebend sein; KOHLSTAEDT und PAGE[71] pruften bei künstlicher Durchstromung der Niere das Venenblut derselben am Kaninchenohr: bei Nierendurchblutung mit einem Druck von 112 mm Hg, einer Amplitude von 50 mm und einem Durchfluß von 4 cm^3/g/min verursachte das Venenblut keine Gefäßweitenumstellung am Kaninchenohr, auch nicht nach Zusatz von Hypertensinogen. Dagegen führte das Venenblut bei einem Druck von 109 mm Hg, einer Amplitude von 17 mm und einem Durchfluß von 3,9 cm^3/g/min an der Niere nach Zusatz von Hypertensinogen zu einer Gefäßverengerung am Kaninchenohr. Diese Befunde wurden für einen Einfluß des Pulsdruc es bei der Reningenese sprechen, wenn nicht bei diesen Experimenten der Blutdurchfluß durch die Niere allmählich auf 25% abgenommen hätte. Auch der Befund von ENGER, LINDER und SARRE[72] deutet darauf hin, daß nicht die Durchblutungsverminderung, sondern das Absinken des Blutdrucks fur die Reninsekretion verantwortlich gemacht werden musse; die Verf. fanden nämlich bei zunehmender Drosselung der Nierendurchblutung einen jeweiligen Blutdruckanstieg, während die Nierendurchblutung bei Fortbestehen der Drosselung sich infolge reaktiver Hyperämie wieder auf die alte Höhe einstellte. Nach GOORMAGHTIGH[73] soll das Renin von Zellen gebildet werden, die im Winkel zwischen dem Vas afferens und efferens liegen (siehe hierzu auch Kap. X). Von anderen Autoren wurden wieder die epitheloiden Zellen der Arteriolae afferentes als mögliche Reninquellen bezeichnet, da sie bei Nephritis, Eklampsie u. a. mit Hochdruck verbundenen Nierenkrankheiten vermehrt und vergrößert vorgefunden wurden. Von SCHLOSS[74] konnte jedoch beim Drosselungshochdruck der Ratte keine solche Zellvermehrung nachgewiesen werden. FRIEDMANN und KAPLAN[165] verlegen demgegenüber die Reninproduktion in die Epithelien der proximalen Tubuli contorti; bei Tartratvergiftung dieser Nierenzellen des Kaninchens blieb der pressorische Effekt des Nierenextrakts entsprechend der Stärke der Zellschädigung fast vollkommen aus. — Nach HOUSSAY, BRAUN-MENENDEZ und DEXTER[75] verschwindet das injizierte Renin nach Ne-

phrektomie ebenso schnell wie bei vollkommen eviszerierten, hepat- und nephrektomierten, jedoch langsamer als bei unbeeinflußten Hunden; nach LELOIR, MUNOZ, TAQUINI, BRAUN-MENENDEZ und FASCIOLO[76] bedingt Hepatektomie eine Verringerung in der Geschwindigkeit des Abfalls der Reninkonzentration. Es wird aus diesen Experimenten geschlossen, daß die extraabdominellen Gewebe fähig seien, Renin zu fixieren oder auch zu zerstören, daß von den abdominellen Organen Nieren und Leber aber die wichtigsten sind, Renin abzubauen.

Das Renin bedarf zur Entfaltung einer pressorischen Wirkung eines Aktivators, der im Blut vorhanden ist und sich erschöpfen kann (PAGE[77]). Daß dieses Reninsubstrat (Prähypertensin oder Hypertensinogen) ein α-2 Globulin ist[51, 53], wurde erwähnt. Es wird in der Leber gebildet: nach Leberexstirpation oder -vergiftung mit Tetrachlorkohlenstoff und Alkohol verschwindet das Hypertensinogen aus dem Blut (PAGE, McSWAIN, KNAPP und ANDRUS[78]); da jedoch bei der operativen Prozedur der Hypertensinogenschwund auch auf einer vermehrten Reninproduktion infolge des Schocks beruhen könnte, dürfen diese Experimente noch nicht als befriedigend gelten. Den Beweis erbrachten erst LELOIR und Mitarbeiter[79], die bei hepatonephrektomierten und eviszerierten Hunden fanden, daß eine Renininjektion das Hypertensin zum Verschwinden bringt, bei erhaltener Leber des nephrektomierten Hundes die Hypertensinkonzentration sich nach dem der Renininjektion folgenden Abfall aber wieder erhöht. Daß eine Adrenalektomie den Hypertensinogengehalt des Blutes erniedrigt (HOUSSAY und DEXTER[80]; LEWIS und GOLDBLATT[81]), ist nach den Untersuchungen von GAUDINO[82] nicht so sehr auf eine vermehrte Globulinbildung als vielmehr auf eine vermehrte Reninsekretion zurückzuführen. Therapeutisch wichtig ist vielleicht der Befund von VERNEY und VOGT[83], daß Zufütterung von Fleisch zu lactovegetabiler Kost bei Hochdruckhunden zu einer zusätzlichen Blutdrucksteigerung führt, was auf den Ursprung der gefäßwirksamen Stoffe hindeutet und die klinischen Erfahrungen bestätigt.

Die enzymatisch verlaufende Reaktion Renin-Hypertensinogen geht bei einem p_H von 7—8 optimal vor sich. Während die Reninmenge nur die Geschwindigkeit der Hypertensinbildung beeinflußt, ist die Menge des entstehenden Hypertensins von der Menge des Hypertensinogens abhängig (MUNOZ, BRAUN-MENENDEZ, FASCIOLO und LELOIR[79]). Wegen der Fermentreaktion des Drosselungshochdrucks spricht HOLTZ[87] von diesem auch als von der „fermentativen Hypertonieform“.

Das Hypertensin ist ein Polypeptid von niederem Molekulargewicht und verhält sich hitzestabil bei saurem und -labil bei alkalischem Milieu, es ist dialysabel und kristallisierbar. Am Menschen macht es eine Blutdrucksteigerung, systolisch wie diastolisch (CORCORAN, KOHLSTAEDT und PAGE[43]). Die Wirkung wiederholter Injektionen von Renin wird immer schwächer, und je schneller die Injektionen aufeinander folgen, desto schlechter ist ihr Erfolg (McEWEN, WARRISON und IVY[84]), was v. EULER[85] bestätigt. Wenn man aber zwischen den einzelnen Injektionen wartet, haben sie immer einen pressorischen Effekt (REMINGTON, COLLINGS und HAYS[86]); nach 72 Std sind die Hunde sicher wieder reaktionsfähig. Diese Erscheinung ist aber nicht auf eine Abnahme der Erregbarkeit, sondern auf die Erschöpfung des Substrates Hypertensinogen zurückzuführen. Denn Renin selbst ist ja unwirksam und setzt nur den Wirkkörper aus seiner Vorstufe in Freiheit. Dieser als Tachyphylaxie angesehene Effekt des Renins ist demnach in einer Erschöpfung des Substrates zu suchen und die Menge der Pressorsubstanz ist zum Teil von der Schnelligkeit der Hypertensinogenbildung abhängig.

Auch das Hypertensin selbst wird im Organismus schnell zerstört, vielleicht durch eine Reihe von Stoffen, die als Hypertensinase zusammengefaßt werden. Zum Abbau der Pressorsubstanz sind alle Gewebe fähig, vor allem Extrakte aus Darmschleimhaut, Niere, Milz, Leber und Pankreas (FASCIOLO, LELOIR, MUNOZ und BRAUN-MENENDEZ[88]); auch die Erythrozyten enthalten das Enzym, das aber offenbar hauptsächlich nur durch Hämolyse frei wird. Die Menge des Hypertensins hängt natürlich von der Geschwindigkeit seines Bildungs- und Abbauprozesses ab. Weiterhin ist es interessant, daß die Hypertensininaktivierung mittels Nierenextrakten durch oxydiertes Cytochrom fast augenblicklich vor sich geht, während beim Fehlen von Cytochrom der Inaktivierungsprozeß viel längere Zeit beansprucht (CRUZ COKE, PLAZA DE LOS REYES und MARDONES[89]), daß oxydiertes Cytochrom C bei *16 Hochdruckratten den Blutdruck auf normale oder fast normale Werte (13 Tiere) reduzierte*, während 3 Tiere kein ins Gewicht fallendes Ergebnis zeigten.

Im einzelnen sind noch folgende Befunde von Bedeutung:

Das Renin bewirkt am nichtnarkotisierten Kaninchen und an der dezerebrierten Katze eine Blutdrucksteigerung, soll dagegen (PICKERING und PRINZMETAL[91]) an urethanisierten Kaninchen und Katzen blutdrucksenkend wirken. Renin mit 9 γN/cm³ bewirkt am Hund eine Blutdrucksteigerung um 30 mm Hg, etwa dreimal so stark ist der Effekt an der Katze. Ergotamin hemmt den Blutdruckanstieg ebensowenig wie Cocain ihn steigert (HELMER und PAGE[92]), wie es bei Adrenalin der Fall wäre. Eine Einheit Renin ist nach VOLK[93] diejenige

Menge, die den Druck um 30 mm steigert. Die Testtiere sind nach den Versuchen von FRIEDMANN, BEN, SOMKIN und OPPENHEIMER[94] nach *Nebennierenexstirpation weniger empfindlich*, was auf eine verminderte Hypertensinogenbildung (siehe oben) zurückzuführen wäre, obwohl der Reningehalt nebennierenloser Tiere größer ist als normal. Die Blutdrucksteigerung ist nach FREEDMAN[95] bei nierenlosen Ratten höher; der Grund hierfür ist in dem Ausfall der Hypertensininaktivierung durch die Nieren zu sehen. Nach Abtrennen des Kopfes und *Zerstören des Rückenmarkes steigert Renin den Blutdruck stärker*, auch nach Entfernen der Hypophyse, der Nebennieren, der Leber, des Pankreas oder der Nieren (MERILL, WILLIAMS und HARRISON[96]). Befunde, *die teilweise schwer zu deuten sind*. Auch v. EULER und SJÖSTRAND[97] sahen die Blutdrucksteigerung größer ausfallen, wenn den Testtieren das Rückenmark zerstört war oder sie dezerebriert wurden, was sie auf einen Fortfall von Receptoren bezogen. ENGER, LINDER und SARRE[72] fanden an adrenal- und hypophysektomierten Tieren den renalen Hochdruck ebenfalls ausgeprägt, während ANDERSON, PAGE, CHO HAO LI und OGDEN[98] *eine depressive Wirkung der Hypophysektomie bei Bluthochdruck* sahen. Wiederholte Injektionen führen zu Dauerhochdruck, was HESSEL[99] auf die Drosselung der Nierendurchblutung bezieht. Auch *Dauerinfusionen machen Hochdruck, dabei hemmt* Narkose (HILL und PICKERING[100]). Kaninchen mit renalem Hochdruck reagieren gerade so stark auf Renin wie normale, was im Widerspruch zu den Befunden von LEITER und EICHELBERGER[101] und PAGE und HELMER[102] steht. Die Blutdrucksteigerung ist nach Injektion von Hypertensin kurzer als nach Renin, sie wird im Gegensatz zu Tyramin durch Cocain wie durch Adrenalin *oder Oxytyramin verstärkt. Ergotamin* und Yohimbin schwächen sie nicht ab wie bei Adrenalin und Oxytyramin. Am Kaninchen- und Meerschweinchendarm wirkt Hypertensin erregend wie Tyramin im Gegensatz zu Adrenalin und Oxytyramin. *Eine Gefäßverengerung* tritt nach Renin am isolierten Hinterkörper von Katzen, Hunden und Kaninchen und auch in der Niere, sogar in der Lunge ein (v. EULER und SJÖSTRAND[97]), was im Gegensatz zu GOLDBLATT[54] doch eine Druckerhöhung *auch im kleinen Kreislauf* bedeuten würde. Dagegen fanden KOHLSTAEDT, PAGE und HELMER[102] erst nach Zusatz von *Blut oder Plasma normaler, nephrektomierter oder hypophysektomierter Hunde eine Vasokonstriktion, denn* die Reninwirkung bedarf natürlich des Substrates, des Hypertensinogens, in ausreichender Menge. Auch am Kaninchenohr ruft dementsprechend Durchströmung mit Ringerlösung erst nach Zusatz von Renin und Hypertensinogen eine Gefäßkonstriktion hervor (PAGE und HELMER[103]). — Der Zusatz von Ergotamin wird verschieden beschrieben; HELMER und PAGE[92] sahen keine Hemmung der Blutdrucksteigerung durch Renin, v. EULER und SJÖSTRAND[97] dagegen wie beim Adrenalin eine Aufhebung der pressorischen Wirkung. *Cocain verstärkt die Reninwirkung nicht*, im Gegensatz zu *Adrenalin, wie die letztgenannten* Autoren angeben.

Es ist nun noch von Interesse, einige Befunde zu verfolgen, die einen Vergleich zwischen dem Pressorhormon der Posthypophyse und dem Hypertensin (Angiotonin) ermöglichen, zumal das HHH ebenfalls durch proteolytische Fermente abgebaut werden kann (DALE[100], DUDDLEY[104]). Nach der Zusammenstellung von CROXATTO und Mitarbeiter (zit. nach CRUZ COKE[54]) haben beide Stoffe eine Phenolgruppe und eine freie NH_2-Gruppe, während das *Hypertensin, nicht* das Pressorhormon, eine COOH-Gruppe besitzt. Für die Inaktivierung ist beim Pressorhormon die SH-Gruppe (wie bei Cystein und Glutathion) notwendig (EVANS, STARGUER und CROXATTO, zit. nach CRUZ COKE[54]). Während das Vasopressin mehr auf die Capillaren einwirken soll, wird die Gefäßwirkung des Hypertensins in die Arteriolen lokalisiert (ABEEL und PAGE[105]). Demnach entspricht der chemische Unterschied beider Stoffe auch ihrer Wirkung.

Nephrin. Zu ähnlichen Resultaten führten die Forschungen von ENGER[106] (siehe auch die Zusammenstellung durch SARRE[107]). ENGER konnte im Gegensatz zu dem nicht dialysablen und durch Kochen zerstörbaren Renin durch Extraktion mit Sublimat-Alkohol einen *Stoff isolieren*, den er Nephrin nannte. Dieser ist dialysabel, geht aus alkalischer Lösung in Äther über, ist in saurer Lösung hitzebeständig, löslich in Wasser, *in 80%igem Alkohol* und in Eisessig, dagegen nicht löslich in Chloroform, Dioxan, Methylchlorid und Petroläther. *Das Nephrin wird durch Tierkohle*, Kaolin, Tonerde, Kieselgur oder Talkum nicht absorbiert (Unterschied von Hypophysin). Normales Blut enthält kein Nephrin (ENGER und DÖLP[108]). Es läßt sich aus den Nieren von Katzen, Hammeln, Kaninchen gewinnen, nicht aus anderen Organen wie Herz, Lunge, Leber, Milz, Nebennieren, Pankreas, Schilddrüse, Hypophyse, Hirn oder Prostata. Auch aus den Nieren von Hund und Mensch kann man es darstellen, nicht eindeutig sind die Erfolge bei Schweine- *und Rindernieren*. Es wirkt blutdrucksteigernd und führt bei Durchströmung des Kaninchenohres zur Abnahme der Tropfenzahl, ebenso *wie am* Trendelenburgschen Froschpräparat. Am isolierten Katzen-, Meerschweinchen- und Kaninchendarm ruft Heparinplasma von Kranken mit blassem Hochdruck eine Lähmung wie Adrenalin hervor; am Uterus ist es unwirksam im Gegensatz zu Adrenalin und Oxytyramin. Cocain verstärkt die Wirkung nicht, wie *es bei Adrenalin der Fall ist*, ebenso hemmt Ergotamin die Wirkung nicht im Gegensatz zu Adrenalin. Konzentrierte Extrakte erweitern

die Froschpupille. Die Substanz ist im Blute und Harn von Menschen mit Hochdruck, ebenso bei Tieren mit experimentellem Hochdruck vorhanden. Nun haben ENGER und KULEZYCKYJ-POLIVKA[108] die stark steigernde Wirkung des Zusatzes von Renin zu derartigen Extrakten festgestellt und meinen daher, daß erst durch Renin das Nephrin in Freiheit gesetzt wird. Im Plasma war beim Hochdruckhunde Nephrin nachweisbar, und zwar im Heparinplasma; denn man muß die Gerinnung sorgfältig durch Paraffinieren und Heparinzusatz ausschalten, damit nicht die Spätgifte von FREUND[110] oder die Constrictine von O'CONNOR[111] entstehen (das Frühgift von FREUND ist nach ZIPF[112] die Adenylsäure). Bei renalem chronischem Hochdruck des Menschen fand sich ebenfalls im Blut Nephrin, dagegen nicht bei akuter Glomerulonephritis, jedoch meistens bei maligner Sklerose. Nach Zerstörung des Harnstoffes durch Urease war auch im Harn Nephrin nachweisbar (ENGER[106]) unabhängig von der Ausscheidung der Schlacken im Harn. Der Verf. fand im Harn auch bei der akuten Glomerulonephritis Nephrin. Bei der Eklampsie gehen die blutdrucksteigernden Wirkungen der Harne mit dem Blutdruck der Pat. parallel. Nicht nur an den Froschbeinen sind diese Extrakte constrictorisch wirksam, sondern man sieht auch am Froschherzen Erscheinungen: 0,5 cm³ Urin Hochdruckkranker macht Steigerung der Hubhöhe und der Pulszahl. Am dezerebrierten Tier ist solcher Extrakt viel weniger wirksam. Die Nephrinwirkung zeigt keine deutliche Tachyphylaxie und am Meerschweinchenuterus keine Kontraktion, ebenso besitzt das Nephrin keinen antidiuretischen Effekt, 3 Erscheinungen, die dem Hypophysin zukommen.

Tyramin. HEINSEN und WOLF[113] fanden bei Kranken mit blassem Hochdruck, nicht bei Glomerulonephritis, mit der 1,2-Nitrosonaphtholreaktion Tyramin im Blut. Auch experimentell konnten sie[114] im strömenden Blute von Hunden mit Hochdruck nach Unterbindung der Nierenarterie ohne Sperrung der Vene Tyramin nachweisen, und zwar nur bei Hunden, deren Blutdruck nach dem Eingriff erhöht gefunden wurde, nicht aber bei Vereiterung oder unvollständiger Unterbindung. Für die Reaktion sind 300 cm³ Blut erforderlich; sie tritt *nach 5—7 Tagen auf und erstreckt sich auf die in Parastellung substituierten Phenole* (Empfindlichkeit 1 : 10⁶). Daher sehen sie Tyramin als Ursache der Blutdrucksteigerung bei renalem Hochdruck an. — Dagegen erhielten ENGER und ARNOLD[115] bei Hypertonikern und Blutdruckgesunden keine regelmäßigen Befunde; die Tyraminreaktion war bei Hypertonikern nicht wesentlich anders als bei Gesunden und war unabhängig vom NaCl-Gehalt der Nahrung und dem Eiweißgehalt derselben. Im Blut von Gesunden war die Reaktion stets in 300 cm³ Blut negativ; selbst in 1100 cm³ Negativ waren auch alle Fälle von essentieller Hypertonie, von Übergangsformen zur malignen Sklerose und von chronischen Nephritiden ohne Blutdrucksteigerung. Dagegen zeigten die Rückstände dieser Blutproben bisweilen eine positive Reaktion; erst eine Sammelprobe von 1000 cm³ Blut von verschiedenen Kranken mit chronischer hypertonischer Nephritis ergab nach Ätherextraktion eine sehr schwache Farbreaktion. Bei maligner Sklerose überwogen die negativen bei weitem die positiven Befunde. Bei akuter *Nephritis sind die Werte etwas geringer, wenn Harnstoffretention vorhanden ist; bei der* chronischen hypertonischen Nephritis findet sich eine Verminderung der Tyraminausscheidung im Harn ohne Stickstoffretention. (Bei Hunden tritt nach Tyramininjektion bis zur Blutdrucksteigerung eine riesige Erhöhung der Tyraminausscheidung auf.) — Auch VERNEY und VOGT[96] fanden im Blut von Tieren mit experimentellem Hochdruck kein Tyramin. — Dann haben ENGER und LAMPAS[116] am Hunde die Wirkung langfristiger Tyramininjektionen als Durant über 2½ Jahre beobachtet; sie fanden den systolischen Druck erhöht, den diastolischen nicht, und es war die Niere in ihrer Konzentrationsfähigkeit eingeschränkt; auch war die Urochromausscheidung gering, der Augenhintergrund normal. (Langfristige Tonephrininjektionen als Durant, wie sie ENGER und GÖBEL[117] vornahmen, ergaben kein dem Hochdruck am Menschen ähnliches Bild. Blutdrucksteigerung, besonders systolische, linksseitige Hypertrophie und rechtsseitige Dilatation des Herzens, Nieren o. B., etwas Fettinfiltration *in Leber und Niere.* — *Langfristige Adrenalininjektionen als Durant* (ENGER[118]) *führten* häufig zu Abscessen; der systolische Blutdruck war erhöht, der diastolische nicht; die Konzentrationsfähigkeit der Niere war erhalten; im Augenhintergrund wurden Schlängelung, Verengerung und Wandverdickung der Netzhautarterien gefunden, in den Nieren hyaline Wandverdickung der Glomerulusgefäße und Amyloidablagerung; am Herzen und den Gefäßen nichts Wesentliches.)

Oxytyramin. Ferner haben HOLTZ und CREDNER[119] das Oxytyramin als chemisch definierten Stoff für den Hochdruck bei Nephritis verantwortlich gemacht. Sie untersuchten die Entstehung von Oxytyramin aus dem Dioxyphenylalanin (Dopa) durch Abspaltung von CO_2 durch eine Decarboxylase der Niere bei Ausschluß von Sauerstoff, während in Gegenwart von Sauerstoff die Desamidierung der Aminosäuren und die weitere Oxydation erfolgt. Hält man den Sauerstoff nicht fern, so kommt es in den fermenthaltigen Organen wie Leber und Niere zu keiner Aminbildung durch die Decarboxylase, sondern zu einer Zerstörung durch die Aminooxydase; so wird aus Dopa nicht Oxytyramin, das blutdrucksteigernd wirkt, sondern Dioxyphenylaldehyd, das den Blutdruck senkt, und weiter die unwirksame Dioxyphenylessigsäure. — Nach Eingabe von Dopa an Kaninchen tritt im Harn eine blutdruck-

und der Windkessel kurzer und dehnbarer ist, das Minutenvolumen um die Norm schwankt und der periphere Widerstand erhöht ist. Essentielle Hypertensionen haben meist erhöhte *Pulswellengeschwindigkeit, einen längeren und starreren Windkessel, ein in inem Teil* der Fälle nahezu konstantes Minutenvolumen und einen erhöhten peripheren Widerstand, soweit man dies aus Rechnungen, basierend auf Bestimmungen der Pulswellengeschwindigkeit und des Blutdruckes, erkennen kann.

Schwierigkeiten verursachen hierbei die Bestimmungen des Aortenquerschnittes Q, der bei vielen Hypertonien vergrößert ist, wie jeder aufmerksame Kliniker weiß. Trotzdem beruht eine Reihe solcher physikalischer Bestimmungen bei Hypertoniekranken auf der Annahme eines normalen *Aortenquerschnittes*, ersehen aus der SUTERschen Tabelle (1897). BICKENBACH[136] z. B. hat sich deshalb um eine Methode der individuellen Bestimmung von Q bemüht.

In den angeführten Untersuchungen wurde versucht, den Aortenquerschnitt möglichst genau zu ermitteln, wozu Photographien mit Röntgenlicht dienten. Es ergab sich dabei eine Vergrößerung von Q um etwa 50% gegenüber den SUTERzahlen. Um dies durch ein besonders deutlich ausgeprägtes Beispiel zu belegen, seien die folgenden ermittelten Werte angeführt:

Untersuchung Nr. 7. E. K., 39 Jahre alt, 176 cm groß, 73 kg schwer.

Diagnose: Blasser Hochdruck.

	P mm Hg	ΔP mm Hg	a rad cm/sec	a. fem. cm/sec	λ/4 cm	E′ dyn/cm²	Vs cm³	Vm L	W dyn sec. cm⁵
Q nach S. 4,2 cm²	180/130	50	827	910	62	3380 +41%	46	3,44 −10%	3700 +100%
Q röntg 7,35 cm²						1930 −19%	80	6,00 +47%	2120 +18%
Normalwerte	*Pm: 105*		*980*	*800*	68	*2400*	59	*4,1*	1800

In diesem Beispiel stellt sich der Hochdruck — nach Berechnung mit dem SUTERschen Aortenquerschnitt Q — als Widerstands- (100%) Elastizitäts- (41%) Hochdruck dar; das Minutenvolumen liegt mit 10% unter der Norm. Nimmt man aber das röntgenologisch bestimmte Q, so ändert sich das Hochdruckbild: aus dem Widerstands-Elastizitätshochdruck wird ein Minutenvolumenhochdruck. Wir bringen dieses Beispiel, nicht um die ausgezeichnete Möglichkeit der *Beurteilung von Kreislaufgrößen durch sphygmographische Methoden zu* beanstanden, sondern um vor Mitteilungen von Klassifizierungen der Krankheitsbilder zu warnen, die ohne nötige Kritik und Kenntnis der Methoden gewonnen wurden; sie sind nur geeignet, die sphygmographischen Methoden in Mißkredit zu bringen. Übrigens fehlt es nicht an Hinweisen hierauf (z. B. SIEDECK und RIEDL[127]). Es wäre außerdem eine Überprüfung der Bestimmungen des Aortenquerschnittes besonders für klinische Untersuchungen angezeigt; weiter ist die Beurteilung des Blutdruckes, gemessen in einem Arm, in seiner Übertragung auf den gesamten *arteriellen Kreislauf mit Unsicherheiten und Fehlern* verknüpft.

Wenn man also eine Klassifizierung des renalen Hochdrucks nach dem physikalischen Verhalten einiger Kreislaufgrößen bei Hypertoniekranken vornehmen will, so bedarf es dazu wohl noch weiterer präziser analytischer Arbeit.

Es hat nach den bislang vorliegenden Untersuchungen, die aber teilweise beanstandet werden konnen, den Anschein, als ob bei subchronischer und chronischer renaler Hypertension neben dem peripheren auch der zentrale Widerstand in der Strombahn nach dem Herzen erhöht sei. Im Experiment am *Carotisschlingenbund entsteht bei partieller* Nierenarteriendrosselung jedoch allein ein Widerstandshochdruck (WEZLER, THAUER und SARRE[131]).

Mehrfach wurde diskutiert, ob der renale Hochdruck eine „Zweckmäßigkeitsreaktion" darstelle (*VOLHARD*[33] *[2], S. 610), indem dadurch eine Steigerung des* Filtrationsdruckes eintrete, sie wurde von VOLHARD abgelehnt, „weil wir Grund zur Annahme haben, daß sich die Nierengefäße an dieser allgemeinen Gefäßreaktion in besonders hohem Grade beteiligen", also *ein Circulus vitiosus entstehe* in dem Sinne, daß in einer angeblichen Regulation zur Abwendung einer Insuffizienz der Grund zu ihrer weiteren Verstarkung mitinbegriffen sei, wie man aus ähnlichen Geschehen im Organismus zu erkennen geneigt ist. Die Ablehnung einer Zweckmäßigkeit des Reninmechanismus wird dadurch unterstrichen, daß im Tierexperiment eine starke Kontraktion der Nierengefäße beobachtet wurde

(HESSEL[137], v. EULER und SJOSTRAND[97]); auch CORCORAN und PAGE[138] stellten nach Injektion von hochgereinigten Reninpraparaten eine verminderte Nierendurchblutung fest, die proportional der Konstriktion der Glomerulusarteriolen ging. Diese Beobachtungen bedurfen aber noch der Ergänzung an kranken Nieren, ob nämlich bei experimenteller Nephritis z. B. sich eine zusätzliche Reningabe wirklich in einer Gefäßkonstriktion auswirke. Kennen wir doch ein gegen das Hypertensin gerichtetes Ferment (Hypertensinase), das dieses zu blutdruckunwirksamen Produkten inaktiviert. Es könnte an eine vermehrte Zerstörung des Hypertensins innerhalb der erkrankten Niere selbst oder an andere Reaktionen gedacht werden. Man kann in dieser Ansicht der Hypertensininaktivierung durch die Niere selbst durch die Befunde von ENGER, LINDER und SARRE[72] bestarkt werden, die fanden, daß bei schrittweiser Drosselung der Nierenarterien sich der Blutdruck ebenso stufenformig erholt, die mittels der REINschen Stromuhr an der Vene gemessene Gesamtdurchblutung der Niere sich aber jeweils nach der Drosselung wieder repariert. Es wurde auch von der renalen Hypertonie als von einem „Erfordernishochdruck" gesprochen, hierbei ist ein bestimmtes Maß von Regulationen (und damit auch von Gegenregulationen) möglich[139]. Man kann einwenden, daß die subdiaphragmale Grenzstrangresektion, die man der subjektiven Besserung wegen zur Blutdrucksenkung bei rotem und blassem Hochdruck ausfuhrt (z. B. ZENKER und LOHR[140]), eine Verschlechterung des Nierenzustandes zur Folge haben könnte, weil damit der „Erfordernishochdruck" gesenkt wurde. Aber es konnte neben der Gefäßerweiterung in der unteren Korperhalfte auch eine solche der Niere miteinbegriffen sein, weil die Nierengefäße außer durch Pressorsubstanzen noch durch den Sympathicus tonisiert werden. Aus den Erfolgen der Sympathicuschirurgie bei Hochdruck folgern SARRE und KOPPERMANN[141], daß das dabei oft eintretende erhebliche Absinken des Blutdrucks, wodurch das Kreislaufsystem entlastet wurde und vor allem die cerebralen Beschwerden sich besserten, offenbar keine Verschlechterung der Organdurchblutung bedingte, so daß man den Hochdruck nicht als Erfordernishochdruck bezeichnen kann. Zur gleichen Anschauung fuhren Ergebnisse von PEET[142], der an 2000 Fallen mit beidseitiger Splanchnicusresektion oberhalb des Zwerchfells ein Schwinden der Albuminurie bei den meisten Fallen, ein Normalwerden der Harnstoffausscheidung in 45% und ein Normalwerden einer ungenugenden Harnkonzentrierung in 44% sah. Die Ergebnisse der chirurgischen Behandlung des Hochdrucks geben der Ablehnung des renalen Hochdrucks als „Erfordernishochdruck" durch VOLHARD[83] (2) recht. Dies wird noch unterstrichen durch die Befunde von WILSON und BYROM[143], die zeigten, daß die Konstriktion einer Nierenarterie eine maligene Hypertension mit den entsprechenden Veränderungen der Gefäße der anderen Niere und der ubrigen Organe bedingt.

Bei Betrachtung des Hochdrucks ist streng zu unterscheiden zwischen dem experimentell erzeugten Hochdruck mittels Drosselung der Blutzufuhr und dem durch entzundliche und degenerative Prozesse an den Nierengefäßen hervorgerufenen, so daß von vornherein keine volle Kongruenz beider Bilder erwartet werden darf, was jedoch immer wieder im Schrifttum getan wird. Begreift doch im Gegensatz zum experimentellen Nierenarteriendrosselungshochdruck eine Nierenerkrankung auf entzundlicher Basis sicherlich auch eine Entzundung anderer Organsysteme, darunter des peripheren und zentralen Nervensystems, in sich. Hierzu sind die Befunde von STAEMMLER[144] und HUNGERLAND[145] anzuführen, die eine degenerative Schadigung der sympathischen Ganglien bei der akuten Nephritis sahen, aus der die Hypertonie als „Schädigung des vasomotorischen Reflexapparates durch Bakterientoxine" abgeleitet wird, auch wenn

1. Wasserdiurese.

Es lassen sich zwei streng voneinander zu trennende Typen der Harnvermehrung analysieren, von denen wir zuerst einmal denjenigen nach Wassertrinken, also eine Wasserdiurese, betrachten wollen.

Unter Diurese verstehen wir hier nicht die Harnbildung oder Harnausscheidung an sich — wie man recht oft in der Literatur liest —, sondern die Zunahme der Harnmenge nach einem Reiz, ausgelöst durch Wassertrinken, parenterale Wasserzufuhr, Kochsalzinjektionen, Harnstoffgaben, Medikation von harntreibenden Mitteln und anderes mehr; und zwar bedeutet Kochsalzdiurese die Diurese nach Kochsalzinjektion, Harnstoffdiurese *diejenige nach Harnstoffgabe, Wasserdiurese eine solche nach Wassertrinken und nicht etwa* die Kochsalz- oder Harnstoff- oder Wasserausscheidung selbst, wie es ebenfalls in der Literatur so häufig zu lesen ist.

Ist der Korper durch Trinken reinen Wassers wasserreich geworden, so antwortet *die Niere mit einer Diurese, einer Vermehrung der Harnmenge, und* gleichzeitig mit einer Verdunnung des Harns, die ganz anders verläuft als die nach intravenosen Einläufen von Salz oder Coffein entstehende Diurese (E. FREY[1], DRESER[2]). Es wird häufig so dargestellt, als sei die Harnverdunnung nach Wasser nur quantitativ von derjenigen nach Gabe von Diuretika verschieden, während die „Wasserdiurese", mit deren Benennung wir ein ganz bestimmtes physiologisches Geschehen in der Niere bezeichnen wollen, in Wirklichkeit etwas ganz *anderes darstellt. Die Zusammensetzung des Harns wird namlich mit zunehmender* Harnmenge nicht blutahnlicher, sondern blutungleicher und strebt dem destillierten Wasser als Extrem zu. Wie ja allgemein bekannt ist, liegt auf der Hohe einer Wasserdiurese das spezifische Gewicht des Harns unter 1001, und der Harn gefriert nahe dem Nullpunkt, indem er namlich eine Gefrierpunktsdepression von nur —0,075° aufweist. Der Harn repräsentiert also einen osmotischen Druck von etwa $^{9}/_{10}$ Atmospharen gegen 7 Atmospharen des Plasmas Die Wasserdiurese kommt nur nach Wassertrinken oder oraler Gabe zustande (E. FREY[1]), nicht aber nach intravenösen Einlaufen, wie zuerst THOMPSON[3] und später nur noch wenige Autoren beobachteten. E. FREY[4] hat höchstens bei ganz langsamem Einfließen von Wasser in die Vene eine Wasserdiurese eintreten sehen; eher schon, wenn man das *Wasser in eine Darmvene gab. Der Ureterendruck ist bei* verdunntem Harn dem Blutdruck nahekommend, ein umgekehrtes Verhalten wie bei konzentriertem Harn, wo der Ureterendruck niedrig ist (E. FREY[1]).

Dabei hindert eine Narkose (Urethan, Chloralhydrat, Morphin oder Ather) auch bei durchtrennten Nierennerven die Wasserdiurese, gleichgultig, ob das Wasser per os, intraperitoneal, in den Dünndarm oder rectal gegeben wurde (E. FREY[5], spater auch COW[6]) Deswegen haben wohl auch JANSSEN und REIN[7] eine *Harnverdünnung am narkotisierten Tier vermißt. Diese Narkotisierbarkeit einer* Diurese liegt aber nur bei der Wasserdiurese vor, nicht bei anderen Diuresearten.

Hypophysenhinterlappenhormon bewirkt ebenfalls eine Hemmung der Wasserdiurese (z. B. VERNEY[8]), *es kann aber auch (in Narkose) eine Harnvermehrung veranlassen* (TRENDELENBURG[9]). Man glaubte, daß die in Narkose vorgenommenen Tierversuche im Gegensatz standen zu den Beobachtungen am nichtnarkotisierten Tier und Menschen. Tatsächlich konnte JANSSEN[10] zeigen, daß eine lokale Injektion von Urethan in die Nierenarterie die bestehende Hemmung aufhob und zwar zuerst in der einen Niere, in welche die Injektion erfolgte. Diese Aufhebung der Antidiurese konnte J FREY in dem mitgeteilten Krankheitsfall einer hypophysären Oligurie (S. 3/4) am Menschen ebenfalls durch Narkose erzielen. Man könnte aus diesen Befunden schließen, daß durch die Narkose die Antidiurese in eine Diurese verwandelt würde. Auffällig ist, daß die Hemmung der Harnabsonderung durch das Hypophysenhinterlappenhormon (HHH) gerade bei der Wasserdiurese hervortritt und daß eine solche Wasserdiurese durch Narkose aufgehoben wird (E. FREY[5]); die beiden Hemmungen — HHH und Narkose — müßten dann zusammen wieder eine Harnflut ergeben. Es hat sich nun zeigen lassen, daß die diuretische Wirkung i.v Injektionen von großen Dosen an nicht narkotisierten Tieren geradeso auftritt, wie an narkotisierten; zum Zustandekommen der

diuretischen Wirkung des HHHs ist also die Narkose nicht erforderlich (E. FREY[11]). Man kann weiter für den angeführten Fall der hypophysären Oligurie annehmen, daß das HHH von der Inkretdrüse nur in mäßiger Vermehrung an das Blut abgegeben wurde. Weshalb allerdings eine Wasserdiurese durch eine Narkose gehemmt wird (Angriffspunkt in der Niere selbst?), ist bislang noch ungeklärt.

Einem aufmerksamen Beobachter fällt vielleicht auf, daß eine Wasserdiurese „einen Diabetes insipidus im Kleinen“ darstellt, wie es FEE[12] ausdrückte. Dies weist auf Zusammenhänge mit der Hypophyse hin, womit wir uns auch noch eingehend beschäftigen werden. In der Tat konnte MARX[13] nachweisen, daß Blut eines nüchternen Tieres, einem anderen Tier eingegeben, eine antidiuretische Wirkung ausübt, während Blut, das auf der Höhe einer Wasserdiurese entnommen wurde, den Ablauf einer Wasserdiurese eines anderen Tieres, dort injiziert, nicht beeinflußte. Dem hat VERNEY[14] auf Grund seiner experimentellen Feststellungen widersprochen, worauf wir ebenfalls noch zurückkommen werden. Es kreist jedenfalls ein Stoff — es soll das Adiuretin BÖTTGERS[15] des Hypophysenhinterlappens sein — im Blut, der zur Zeit einer vermehrten Wasserausscheidung in seiner Blutkonzentration gesunken ist. Genau, wie beim Diabetes insipidus Hypophysenhinterlappenhormon die Harnflut abstoppt (VON DEN VELDEN[16]), so geschieht dies bei der Wasserdiurese (z. B. VERNEY[8]). Wir können daher auch sagen, daß die hypophysär-diencephale Polyurie (J. FREY) „eine Wasserdiurese im Großen“ sei.

Nun fragt es sich, ob bei der Wasserdiurese eine gleichzeitige Beeinflussung der harnpflichtigen Stoffe eintrete. Dies ist bejaht worden, in dem Sinne, daß trotz starker Harnverdünnung die absolute Ausscheidung der Harnfixa vermehrt sei (siehe bei ELLINGER[17]); die Angaben sind aber deshalb mit Vorsicht zu be*werten, da im Schrifttum keine Klarheit darüber erhalten werden kann, was die* einzelnen Untersucher unter einer Wasserdiurese verstehen. Schon allein aus der Tatsache, daß eine hypophysäre Polyurie (Diabetes insip.) jahrelang unbehandelt bestehen kann, ohne daß es zu einer Demineralisation oder Verminderung eines oder mehrerer Salze im Körper kommt, sollte darauf hindeuten, daß die Annahme einer stetigen Beeinflussung der Ausscheidung der Harnfixa bei einer Wasserdiurese unrichtig ist (siehe dazu den Krankheitsfall, der auf S. 5 beschrieben wurde).

Es gibt jedoch Versuche, nach denen eine vermehrte Salzausscheidung bei einer künstlichen Polydipsie als erwiesen angegeben werden könnte. So wollen VEIL[18] und REGNIER[19] u. a. eine Entsalzung der Gewebe durch Wassertrinken festgestellt haben, letzterer bei 11 tägigem Trinken von 6,5 l Wasser pro Tag einen Verlust von 68 g NaCl. STRAUSS[20] prüfte dies an 2 Studenten nach und fand bei dem einen nach 11 Tagen Wassertrinkens von 6,3 l/Tag eine NaCl-Unterbilanz von 51 g und nach 7 Tagen von 41 g, während der 2. Student während der Trinkperiode nur 6 g NaCl überschießend verlor. Auffallend ist, daß in der nachfolgenden Zeit mit normalen Trink- und damit Harnmengen kein Auffüllen des angeblich verlorenen Kochsalzes stattgefunden hat, während man doch bei Entsalzungen ein schnelles Wiederersetzen des verlorenen Kochsalzes sieht (z. B. STEINITZ[21], GLASS[22], MELLINGHOFF[23], J. FREY, S. 161). Berühmt geworden ist der Versuch KUNSTMANNS[24]. Der Verf. trank 127 Tage lang durchschnittlich 10 l am Tag (bis zu 18 l Wasser/Tag) und will dabei (nach Chlorbestimmungen im Harn) 195,8 g NaCl (!) aus seinen Körperbeständen verloren haben. Nach Beendigung des Versuchs konnten aber nur 10 g Kochsalz wieder angesetzt werden. GLATZEL[25], der in seiner Kochsalzabhandlung auch über den KUNSTMANNschen Versuch referiert, wundert sich mit größtem Recht über diesen angeblichen Kochsalzverlust und stellt vergleichende Berechnungen an: der Gesamtkochsalzgehalt des Körpers betrage rund 112—165 g (nach MAGNUS-LEVY, HACKH, HEUBNER, Zitate bei GLATZEL[25]). KUNSTMANN müßte demnach erheblich mehr Kochsalz verloren haben, als er je im Körper besaß. Vielleicht hat KUNSTMANN selbst Zweifel gehabt, da er solche Versuche durch WOLF[26] an Hunden nachprüfen ließ: das Ergebnis war ein gleiches, ein Hund z. B. verlor in 157 Tagen ungefähr 38 g Kochsalz (Tiergewicht 6300 g), was im Verhältnis zum Menschen noch eine viel größere Menge wäre. Erstaunlicherweise aber zeigten die Blut- und Organanalysen der Tiere keine NaCl-Verminderung.

1. Wasserdiurese.

Es lassen sich zwei streng voneinander zu trennende Typen der Harnvermehrung analysieren, von denen wir zuerst einmal denjenigen nach Wassertrinken, *also* eine Wasserdiurese, betrachten wollen.

Unter Diurese verstehen wir hier nicht die Harnbildung oder Harnausscheidung an sich — wie man recht oft in der Literatur liest —, sondern die Zunahme der Harnmenge nach einem Reiz, ausgelöst durch Wassertrinken, parenterale Wasserzufuhr, Kochsalzinjektionen, Harnstoffgaben, Medikation von harntreibenden Mitteln und anderes mehr; und zwar bedeutet Kochsalzdiurese die Diurese nach Kochsalzinjektion, Harnstoffdiurese diejenige nach Harnstoffgabe, Wasserdiurese eine solche nach Wassertrinken und nicht etwa die Kochsalz- oder Harnstoff- oder Wasserausscheidung selbst, wie es ebenfalls in der Literatur so häufig zu lesen ist.

Ist der Körper durch Trinken reinen Wassers wasserreich geworden, so antwortet die Niere mit einer Diurese, einer Vermehrung der Harnmenge, und gleichzeitig mit einer Verdünnung des Harns, die ganz anders verläuft als die nach intravenösen Einlaufen von Salz oder Coffein entstehende Diurese (E. Frey[1], Dreser[2]). Es wird häufig so dargestellt, als sei die Harnverdünnung nach Wasser *nur quantitativ von derjenigen nach Gabe von Diuretika verschieden, während* die „Wasserdiurese“, mit deren Benennung wir ein ganz bestimmtes physiologisches Geschehen in der Niere bezeichnen wollen, in Wirklichkeit etwas ganz anderes darstellt Die Zusammensetzung des Harns wird nämlich mit zunehmender Harnmenge nicht blutähnlicher, sondern blutungleicher und strebt dem destillierten Wasser als Extrem zu. Wie ja allgemein bekannt ist, liegt auf der Höhe einer Wasserdiurese das spezifische Gewicht des Harns unter 1001, und der Harn gefriert nahe dem Nullpunkt, indem er nämlich eine Gefrierpunktsdepression von nur —0,075° aufweist. Der Harn repräsentiert also einen osmotischen Druck von etwa $^{9}/_{10}$ Atmosphären gegen 7 Atmosphären des Plasmas. Die Wasserdiurese *kommt nur nach Wassertrinken oder oraler Gabe zustande (E. Frey[1]), nicht* aber nach intravenösen Einlaufen, wie zuerst Thompson[3] und später nur noch wenige Autoren beobachteten. E. Frey[4] hat höchstens bei ganz langsamem Einfließen von Wasser in die Vene eine Wasserdiurese eintreten sehen; eher schon, wenn man das Wasser in eine Darmvene gab. Der Ureterendruck ist bei verdünntem Harn dem Blutdruck nahekommend, ein umgekehrtes Verhalten wie bei konzentriertem Harn, wo der Ureterendruck niedrig ist (E. Frey[1]).

Dabei hindert eine Narkose (Urethan, Chloralhydrat, Morphin oder Äther) auch bei durchtrennten Nierennerven die Wasserdiurese, gleichgültig, ob das Wasser per os, intraperitoneal, in den Dünndarm oder rectal gegeben wurde (E. Frey[5], später auch Cow[6]). Deswegen haben wohl auch Janssen und Rein[7] eine Harnverdünnung am narkotisierten Tier vermißt. Diese Narkotisierbarkeit einer Diurese liegt aber nur bei der Wasserdiurese vor, nicht bei anderen Diuresearten.

Hypophysenhinterlappenhormon bewirkt ebenfalls eine *Hemmung* der Wasserdiurese (z. B. Verney[8]), es kann aber auch (in Narkose) eine Harnvermehrung veranlassen (Trendelenburg[9]). Man glaubte, daß die in Narkose vorgenommenen Tierversuche im Gegensatz ständen zu den Beobachtungen am nichtnarkotisierten Tier und Menschen Tatsächlich konnte *Janssen[10] zeigen, daß eine lokale Injektion von Urethan in die Nierenarterie* die bestehende Hemmung aufhob und zwar zuerst in der einen Niere, in welche die Injektion erfolgte. Diese Aufhebung der Antidiurese konnte J. Frey in dem mitgeteilten Krankheitsfall einer hypophysären Oligurie (S. 3/4) am Menschen ebenfalls durch Narkose erzielen. Man *könnte aus diesen* Befunden schließen, daß durch die Narkose die Antidiurese in eine Diurese verwandelt würde. Auffällig ist, daß die Hemmung der Harnabsonderung durch das Hypophysenhinterlappenhormon (HHH) gerade bei der Wasserdiurese hervortritt und daß eine solche Wasserdiurese durch Narkose aufgehoben wird (E. Frey[5]); die beiden Hemmungen — HHH und Narkose — müßten dann zusammen wieder eine Harnflut ergeben. Es hat sich nun zeigen lassen, daß die diuretische Wirkung i.v. Injektionen von großen Dosen an nicht narkotisierten Tieren geradeso auftritt, wie an narkotisierten; zum Zustandekommen der

diuretischen Wirkung des HHHs ist also die Narkose nicht erforderlich (E. FREY[11]). Man kann weiter fur den angefuhrten Fall der hypophysären Oligurie annehmen, daß das HHH von der Inkretdrüse nur in mäßiger Vermehrung an das Blut abgegeben wurde. Weshalb allerdings eine Wasserdiurese durch eine Narkose gehemmt wird (Angriffspunkt in der Niere selbst ?), ist bislang noch ungeklärt.

Einem aufmerksamen Beobachter fällt vielleicht auf, daß eine Wasserdiurese „einen Diabetes insipidus im Kleinen“ darstellt, wie es FEE[12] ausdruckte. Dies weist auf Zusammenhange mit der Hypophyse hin, womit wir uns auch noch eingehend beschaftigen werden In der Tat konnte MARX[13] nachweisen, daß Blut eines nuchternen Tieres, einem anderen Tier eingegeben, eine antidiuretische Wirkung ausubt, wahrend Blut, das auf der Hohe einer Wasserdiurese entnommen wurde, den Ablauf einer Wasserdiurese eines anderen Tieres, dort injiziert, nicht beeinflußte. Dem hat VERNEY[14] auf Grund seiner experimentellen Feststellungen widersprochen, worauf wir ebenfalls noch zuruckkommen werden. Es kreist jedenfalls ein Stoff — es soll das Adiuretin BÖTTGERS[15] des Hypophysenhinterlappens sein — im Blut, der zur Zeit einer vermehrten Wasserausscheidung in seiner Blutkonzentration gesunken ist. Genau, wie beim Diabetes insipidus Hypophysenhinterlappenhormon die Harnflut abstoppt (VON DEN VELDEN[16]), so geschieht dies bei der Wasserdiurese (z. B. VERNEY[8]) Wir können daher auch sagen, daß die hypophysar-diencephale Polyurie (J. FREY) „eine Wasserdiurese im Großen“ sei

Nun fragt es sich, ob bei der Wasserdiurese eine gleichzeitige Beeinflussung der harnpflichtigen Stoffe eintrete. Dies ist bejaht worden, in dem Sinne, daß trotz starker Harnverdunnung die absolute Ausscheidung der Harnfixa vermehrt sei (siehe bei ELLINGER[17]), die Angaben sind aber deshalb mit Vorsicht zu bewerten, da im Schrifttum keine Klarheit daruber erhalten werden kann, was die einzelnen Untersucher unter einer Wasserdiurese verstehen. Schon allein aus der Tatsache, daß eine hypophysare Polyurie (Diabetes insip.) jahrelang unbehandelt bestehen kann, ohne daß es zu einer Demineralisation oder Verminderung eines oder mehrerer Salze im Korper kommt, sollte darauf hindeuten, daß die Annahme einer stetigen Beeinflussung der Ausscheidung der Harnfixa bei einer Wasserdiurese unrichtig ist (siehe dazu den Krankheitsfall, der auf S. 5 beschrieben wurde)

Es gibt jedoch Versuche, nach denen eine vermehrte Salzausscheidung bei einer künstlichen Polydipsie als erwiesen angegeben werden konnte. So wollen VEIL[18] und REGNIER[19] u. a. eine Entsalzung der Gewebe durch Wassertrinken festgestellt haben, letzterer bei 11 tägigem Trinken von 6,5 l Wasser pro Tag einen Verlust von 68 g NaCl STRAUSS[20] prüfte dies an 2 Studenten nach und fand bei dem einen nach 11 Tagen Wassertrinkens von 6,3 l/Tag eine NaCl-Unterbilanz von 51 g und nach 7 Tagen von 41 g, während der 2. Student während der Trinkperiode nur 6 g NaCl uberschießend verlor Auffallend ist, daß in der nachfolgenden Zeit mit normalen Trink- und damit Harnmengen kein Auffullen des angeblich verlorenen Kochsalzes stattgefunden hat, während man doch bei Entsalzungen ein schnelles Wiederersetzen des verlorenen Kochsalzes sieht (z. B. STEINITZ[21], GLASS[22], MELLINGHOFF[23], J. FREY, S. 161). Beruhmt geworden ist der Versuch KUNSTMANNS[24]. Der Verf. trank 127 Tage lang durchschnittlich 10 l am Tag (bis zu 18 l Wasser/Tag) und will dabei (nach Chlorbestimmungen im Harn) 195,8 g NaCl (!) aus seinen Korperbeständen verloren haben. Nach Beendigung des Versuchs konnten aber nur 10 g Kochsalz wieder angesetzt werden. GLATZEL[25], der in seiner Kochsalzabhandlung auch uber den KUNSTMANNschen Versuch referiert, wundert sich mit größtem Recht uber diesen angeblichen Kochsalzverlust und stellt vergleichende Berechnungen an der Gesamtkochsalzgehalt des Korpers betrage rund 112—165 g (nach MAGNUS-LEVY, HACKH, HEUBNER Zitate bei GLATZEL[25]). KUNSTMANN müßte demnach erheblich mehr Kochsalz verloren haben, als er je im Körper besaß. Vielleicht hat KUNSTMANN selbst Zweifel gehabt, da er solche Versuche durch WOLF[26] an Hunden nachprufen ließ das Ergebnis war ein gleiches, ein Hund z. B. verlor in 157 Tagen ungefähr 38 g Kochsalz (Tiergewicht 6300 g), was im Verhaltnis zum Menschen noch eine viel größere Menge wäre. Erstaunlicherweise aber zeigten die Blut- und Organanalysen der Tiere keine NaCl Verminderung.

1. Wasserdiurese.

Es lassen sich zwei streng voneinander zu trennende Typen der Harnvermehrung analysieren, von denen wir zuerst einmal denjenigen nach Wassertrinken, also eine Wasserdiurese, betrachten wollen.

Unter Diurese verstehen wir hier nicht die Harnbildung oder Harnausscheidung an sich — *wie man recht oft in der Literatur liest* —, sondern die Zunahme der Harnmenge nach einem Reiz, ausgelöst durch Wassertrinken, parenterale Wasserzufuhr, Kochsalzinjektionen, Harnstoffgaben, Medikation von harntreibenden Mitteln und anderes mehr; *und zwar bedeutet Kochsalzdiurese die Diurese nach Kochsalzinjektion, Harnstoffdiurese* diejenige nach Harnstoffgabe, Wasserdiurese eine solche nach Wassertrinken und nicht etwa die Kochsalz- oder Harnstoff- oder Wasserausscheidung selbst, wie es ebenfalls in der Literatur so häufig zu lesen ist.

Ist der Körper durch Trinken reinen Wassers wasserreich geworden, so antwortet die Niere mit einer Diurese, einer Vermehrung der Harnmenge, und gleichzeitig mit einer Verdunnung des Harns, die ganz anders verlauft als die nach intravenosen Einlaufen von Salz oder Coffein entstehende Diurese (E. Frey[1], Dreser[2]). Es wird haufig so dargestellt, als sei die Harnverdunnung nach Wasser nur quantitativ von derjenigen nach Gabe von Diuretika verschieden, wahrend die „Wasserdiurese", mit deren Benennung wir ein ganz bestimmtes physiologisches Geschehen in der Niere bezeichnen wollen, in Wirklichkeit etwas ganz anderes darstellt. Die Zusammensetzung des Harns wird nämlich mit zunehmender Harnmenge nicht blutahnlicher, sondern blutungleicher und strebt dem destillierten Wasser als Extrem zu. Wie ja allgemein bekannt ist, liegt auf der Höhe einer Wasserdiurese das spezifische Gewicht des Harns unter 1001, und der Harn gefriert nahe dem Nullpunkt, indem er namlich eine Gefrierpunktsdepression von nur —0,075° aufweist. Der Harn reprasentiert also einen osmotischen Druck von etwa $^{9}/_{10}$ Atmosphären gegen 7 Atmosphären des Plasmas. Die Wasserdiurese kommt nur nach Wassertrinken oder oraler Gabe zustande (E. Frey[1]), nicht aber nach intravenösen Einlaufen, wie zuerst Thompson[3] und später nur noch *wenige Autoren beobachteten.* E Frey[4] *hat höchstens bei ganz langsamem* Einfließen von Wasser in die Vene eine Wasserdiurese eintreten sehen; eher schon, wenn man das Wasser in eine Darmvene gab. Der Ureterendruck ist bei verdünntem Harn dem Blutdruck nahekommend, ein umgekehrtes Verhalten wie bei konzentriertem Harn, wo der Ureterendruck niedrig ist (E. Frey[1]).

Dabei hindert eine Narkose (Urethan, Chloralhydrat, Morphin oder Äther) auch bei durchtrennten Nierennerven die Wasserdiurese, gleichgültig, ob das Wasser per os, intraperitoneal, in den Dunndarm oder rectal gegeben wurde (E. Frey[5], später auch Cow[6]). Deswegen haben wohl auch Janssen und Rein[7] eine Harnverdünnung am narkotisierten Tier vermißt. Diese Narkotisierbarkeit einer Diurese liegt aber nur bei der Wasserdiurese vor, nicht bei anderen Diuresearten.

Hypophysenhinterlappenhormon bewirkt ebenfalls eine Hemmung der Wasserdiurese (z. B Verney[8]), es kann aber auch (in Narkose) eine Harnvermehrung veranlassen (Trendelenburg[9]). *Man glaubte, daß die in Narkose vorgenommenen Tierversuche im Gegensatz* ständen zu den Beobachtungen am nichtnarkotisierten Tier und Menschen Tatsächlich konnte Janssen[10] zeigen, daß eine lokale Injektion von Urethan in die Nierenarterie die *bestehende* Hemmung aufhob und zwar zuerst in der einen Niere, *in welche die Injektion* erfolgte Diese Aufhebung der Antidiurese konnte J. Frey in dem mitgeteilten Krankheitsfall einer hypophysären Oligurie (S. 34) am Menschen ebenfalls durch Narkose erzielen. Man könnte aus diesen Befunden schließen, daß durch die Narkose die Antidiurese in eine Diurese verwandelt würde. Auffällig ist, daß die Hemmung der Harnabsonderung durch das Hypophysenhinterlappenhormon (HHH) gerade bei der Wasserdiurese hervortritt und daß eine solche Wasserdiurese durch Narkose aufgehoben wird (E. Frey[5]); die beiden Hemmungen — HHH und Narkose — müßten dann zusammen wieder eine Harnflut ergeben. Es hat sich nun zeigen lassen, daß die diuretische Wirkung i.v. Injektionen von großen Dosen an nicht narkotisierten Tieren geradeso auftritt, wie an narkotisierten; zum Zustandekommen der

diuretischen Wirkung des HHHs ist also die Narkose nicht erforderlich (E. FREY[11]) Man kann weiter fur den angefuhrten Fall der hypophysären Oligurie annehmen, daß das HHH von der Inkretdruse nur in mäßiger Vermehrung an das Blut abgegeben wurde. Weshalb allerdings eine Wasserdiurese durch eine Narkose gehemmt wird (Angriffspunkt in der Niere selbst?), ist bislang noch ungeklärt.

Einem aufmerksamen Beobachter fallt vielleicht auf, daß eine Wasserdiurese „einen Diabetes insipidus im Kleinen" darstellt, wie es FEE[12] ausdrückte Dies weist auf Zusammenhänge mit der Hypophyse hin, womit wir uns auch noch eingehend beschaftigen werden In der Tat konnte MARX[13] nachweisen, daß Blut eines nuchternen Tieres, einem anderen Tier eingegeben, eine antidiuretische Wirkung ausubt, wahrend Blut, das auf der Hohe einer Wasserdiurese entnommen wurde, den Ablauf einer Wasserdiurese eines anderen Tieres, dort injiziert, nicht beeinflußte Dem hat VERNEY[14] auf Grund seiner experimentellen Feststellungen widersprochen, worauf wir ebenfalls noch zuruckkommen werden. Es kreist jedenfalls ein Stoff — es soll das Adiuretin BÖTTGERs[15] des Hypophysenhinterlappens sein — im Blut, der zur Zeit einer vermehrten Wasserausscheidung in seiner Blutkonzentration gesunken ist. Genau, wie beim Diabetes insipidus Hypophysenhinterlappenhormon die Harnflut abstoppt (VON DEN VELDEN[16]), so geschieht dies bei der Wasserdiurese (z. B VERNEY[8]). Wir können daher auch sagen, daß die hypophysar-diencephale Polyurie (J FREY) „eine Wasserdiurese im Großen" sei

Nun fragt es sich, ob bei der Wasserdiurese eine gleichzeitige Beeinflussung der harnpflichtigen Stoffe eintrete. Dies ist bejaht worden, in dem Sinne, daß trotz starker Harnverdunnung die absolute Ausscheidung der Harnfixa vermehrt sei (siehe bei ELLINGER[17]) die Angaben sind aber deshalb mit Vorsicht zu bewerten, da im Schrifttum keine Klarheit daruber erhalten werden kann, was die einzelnen Untersucher unter einer Wasserdiurese verstehen. Schon allein aus der Tatsache, daß eine hypophysare Polyurie (Diabetes insip.) jahrelang unbehandelt bestehen kann, ohne daß es zu einer Demineralisation oder Verminderung eines oder mehrerer Salze im Korper kommt, sollte darauf hindeuten, daß die Annahme einer stetigen Beeinflussung der Ausscheidung der Harnfixa bei einer Wasserdiurese unrichtig ist (siehe dazu den Krankheitsfall, der auf S 5 beschrieben wurde).

Es gibt jedoch Versuche, nach denen eine vermehrte Salzausscheidung bei einer kunstlichen Polydipsie als erwiesen angegeben werden könnte. So wollen VEIL[18] und REGNIER[19] u. a. eine Entsalzung der Gewebe durch Wassertrinken festgestellt haben, letzterer bei 11 tägigem Trinken von 6,5 l Wasser pro Tag einen Verlust von 68 g NaCl STRAUSS[20] prufte dies an 2 Studenten nach und fand bei dem einen nach 11 Tagen Wassertrinkens von 6,3 l/Tag eine NaCl-Unterbilanz von 51 g und nach 7 Tagen von 41 g, während der 2. Student während der Trinkperiode nur 6 g NaCl uberschießend verlor Auffallend ist, daß in der nachfolgenden Zeit mit normalen Trink und damit Harnmengen kein Auffullen des angeblich verlorenen Kochsalzes stattgefunden hat, während man doch bei Entsalzungen ein schnelles Wiederersetzen des verlorenen Kochsalzes sieht (z. B. STEINITZ[21], GLASS[22], MELLINGHOFF[23], J. FREY, S. 161) Beruhmt geworden ist der Versuch KUNSTMANNS[24]. Der Verf. trank 127 Tage lang durchschnittlich 10 l am Tag (bis zu 18 l Wasser/Tag) und will dabei (nach Chlorbestimmungen im Harn) 195,8 g NaCl (!) aus seinen Korperbeständen verloren haben. Nach Beendigung des Versuchs konnten aber nur 10 g Kochsalz wieder angesetzt werden. GLATZEL[25], der in seiner Kochsalzabhandlung auch uber den KUNSTMANNschen Versuch referiert, wundert sich mit großtem Recht uber diesen angeblichen Kochsalzverlust und stellt vergleichende Berechnungen an. der Gesamtkochsalzgehalt des Körpers betrage rund 112—165 g (nach MAGNUS-LEVY, HACKH, HEUBNER Zitate bei GLATZEL[25]). KUNSTMANN müßte demnach erheblich mehr Kochsalz verloren haben, als er je im Körper besaß. Vielleicht hat KUNSTMANN selbst Zweifel gehabt, da er solche Versuche durch WOLF[26] an Hunden nachprufen ließ· das Ergebnis war ein gleiches, ein Hund z B. verlor in 157 Tagen ungefähr 38 g Kochsalz (Tiergewicht 6300 g), was im Verhaltnis zum Menschen noch eine viel größere Menge wäre Erstaunlicherweise aber zeigten die Blut- und Organanalysen der Tiere keine NaCl-Verminderung.

1. Wasserdiurese.

Es lassen sich zwei streng voneinander zu trennende Typen der Harnvermehrung analysieren, von denen wir zuerst einmal denjenigen nach Wassertrinken, also eine Wasserdiurese, betrachten wollen.

Unter Diurese verstehen wir hier nicht die Harnbildung oder Harnausscheidung an sich — wie man recht oft in der Literatur liest —, sondern die Zunahme der Harnmenge nach einem Reiz, ausgelöst durch Wassertrinken, parenterale Wasserzufuhr, Kochsalzinjektionen, Harnstoffgaben, Medikation von harntreibenden Mitteln und anderes mehr; und zwar bedeutet Kochsalzdiurese die Diurese nach Kochsalzinjektion, Harnstoffdiurese diejenige nach Harnstoffgabe, Wasserdiurese eine solche nach Wassertrinken und nicht etwa die Kochsalz- oder Harnstoff- oder Wasserausscheidung selbst, wie es ebenfalls in der Literatur so häufig zu lesen ist.

Ist der Korper durch Trinken reinen Wassers wasserreich geworden, so antwortet die Niere mit einer Diurese, einer Vermehrung der Harnmenge, und gleichzeitig mit einer Verdunnung des Harns, die ganz anders verläuft als die *nach intravenösen Einlaufen von Salz oder Coffein entstehende Diurese* (E. FREY[1], DRESER[2]). Es wird haufig so dargestellt, als sei die Harnverdunnung nach Wasser nur quantitativ von derjenigen nach Gabe von Diuretika verschieden, wahrend die „Wasserdiurese", mit deren Benennung wir ein ganz bestimmtes physiologisches Geschehen in der Niere bezeichnen wollen, in Wirklichkeit etwas ganz anderes darstellt. Die Zusammensetzung des Harns wird namlich mit zunehmender Harnmenge nicht blutahnlicher, sondern blutungleicher und strebt dem destillierten Wasser als Extrem zu *Wie ja allgemein bekannt ist, liegt auf der Höhe* einer Wasserdiurese das spezifische Gewicht des Harns unter 1001, und der Harn gefriert nahe dem Nullpunkt, indem er nämlich eine Gefrierpunktsdepression von nur —0,075° aufweist Der Harn repräsentiert also einen osmotischen Druck von etwa $^9/_{10}$ Atmosphären gegen 7 Atmospharen des Plasmas Die Wasserdiurese kommt nur nach Wassertrinken oder oraler Gabe zustande (E. FREY[1]), nicht aber nach intravenösen Einlaufen, wie zuerst THOMPSON[3] und später nur noch wenige Autoren beobachteten E. FREY[4] hat höchstens bei ganz langsamem Einfließen von Wasser in die Vene eine Wasserdiurese eintreten sehen; eher schon, wenn man das Wasser in eine Darmvene gab. Der Ureterendruck ist bei *verdunntem* Harn dem Blutdruck nahekommend, ein umgekehrtes Verhalten wie bei konzentriertem Harn, wo der Ureterendruck niedrig ist (E. FREY[1]).

Dabei hindert eine Narkose (Urethan, Chloralhydrat, Morphin oder Äther) auch bei durchtrennten Nierennerven die Wasserdiurese, gleichgultig, ob das Wasser per os, intraperitoneal, in den Dunndarm oder rectal gegeben wurde (E. FREY[5], später auch COW[6]) Deswegen haben wohl auch JANSSEN und REIN[7] eine Harnverdunnung am narkotisierten Tier vermißt. *Diese Narkotisierbarkeit einer Diurese liegt aber nur bei der Wasserdiurese vor, nicht bei anderen Diuresearten.*

Hypophysenhinterlappenhormon bewirkt ebenfalls eine Hemmung der Wasserdiurese (z. B. VERNEY[8]), es kann aber auch (in Narkose) eine Harnvermehrung veranlassen (TRENDELENBURG[9]) Man glaubte, daß die in Narkose vorgenommenen Tierversuche im Gegensatz ständen zu den Beobachtungen am nichtnarkotisierten Tier und Menschen. *Tatsächlich* konnte JANSSEN[10] zeigen, daß eine lokale Injektion von Urethan in die Nierenarterie die bestehende Hemmung aufhob und zwar zuerst in der einen Niere, in welche die Injektion erfolgte. Diese Aufhebung der Antidiurese konnte J. FREY in dem mitgeteilten Krankheitsfall einer *hypophysären Oligurie (S. 34)* am Menschen ebenfalls durch Narkose erzielen. Man könnte aus diesen Befunden schließen, daß durch die Narkose die Antidiurese in eine Diurese verwandelt würde. Auffallig ist, daß die Hemmung der Harnabsonderung durch das Hypophysenhinterlappenhormon (HHH) gerade bei der Wasserdiurese hervortritt und daß eine solche Wasserdiurese durch Narkose aufgehoben wird (E. FREY[5]); die beiden Hemmungen — HHH und Narkose — mußten dann zusammen wieder eine Harnflut ergeben. Es hat sich nun zeigen lassen, daß die diuretische Wirkung i.v. Injektionen von großen Dosen an nicht narkotisierten Tieren geradeso auftritt, wie an narkotisierten; zum Zustandekommen der

diuretischen Wirkung des HHHs ist also die Narkose nicht erforderlich (E. FREY[11]). Man *kann weiter fur den angefuhrten Fall der hypophysären Oligurie annehmen*, daß das HHH von der Inkretdrüse nur in mäßiger Vermehrung an das Blut abgegeben wurde. Weshalb allerdings eine Wasserdiurese durch eine Narkose gehemmt wird (Angriffspunkt in der Niere selbst?), ist bislang noch ungeklärt

Einem aufmerksamen Beobachter fallt vielleicht auf, daß eine Wasserdiurese „einen Diabetes insipidus im Kleinen" darstellt, wie es FEE[12] ausdruckte Dies weist auf Zusammenhänge mit der Hypophyse hin, womit wir uns auch noch eingehend beschaftigen werden. In der Tat konnte MARX[13] nachweisen, daß Blut eines nuchternen Tieres, einem anderen Tier eingegeben, eine antidiuretische Wirkung ausubt, wahrend Blut, das auf der Hohe einer Wasserdiurese ent*nommen wurde, den Ablauf einer Wasserdiurese eines anderen Tieres, dort* injiziert, nicht beeinflußte Dem hat VERNEY[14] auf Grund seiner experimentellen Feststellungen widersprochen, worauf wir ebenfalls noch zuruckkommen werden. Es kreist jedenfalls ein Stoff — es soll das Adiuretin BOTTGERS[15] des Hypophysenhinterlappens sein — im Blut, der zur Zeit einer vermehrten Wasserausscheidung in seiner Blutkonzentration gesunken ist. Genau, wie beim Diabetes insipidus Hypophysenhinterlappenhormon die Harnflut abstoppt (VON DEN VELDEN[16]), so geschieht dies bei der Wasserdiurese (z. B. VERNEY[8]). Wir können daher auch sagen, daß die hypophysar-diencephale Polyurie (J. FREY) „eine Wasserdiurese im Großen" sei

Nun fragt es sich, ob bei der Wasserdiurese eine gleichzeitige Beeinflussung der harnpflichtigen Stoffe eintrete. Dies ist bejaht worden, in dem Sinne, daß trotz starker Harnverdunnung die absolute Ausscheidung der Harnfixa vermehrt sei (siehe bei ELLINGER[17]), die Angaben sind aber deshalb mit Vorsicht zu bewerten, da im Schrifttum keine Klarheit daruber erhalten werden kann, was die einzelnen Untersucher unter einer Wasserdiurese verstehen. Schon allein aus der Tatsache, daß eine hypophysare Polyurie (Diabetes insip.) jahrelang unbehandelt bestehen kann, ohne daß es zu einer Demineralisation oder Verminderung eines oder mehrerer Salze im Korper kommt, sollte darauf hindeuten, daß die Annahme *einer stetigen Beeinflussung der Ausscheidung der Harnfixa bei einer Wasser*diurese unrichtig ist (siehe dazu den Krankheitsfall, der auf S. 5 beschrieben wurde).

Es gibt jedoch Versuche, nach denen eine vermehrte Salzausscheidung bei einer künstlichen Polydipsie als erwiesen angegeben werden konnte So wollen VEIL[18] und REGNIER[19] u. a. eine Entsalzung der Gewebe durch Wassertrinken festgestellt haben, letzterer bei 11 tägigem Trinken von 6,5 l Wasser pro Tag einen Verlust von 68 g NaCl. STRAUSS[10] prüfte dies an 2 Studenten nach und fand bei dem einen nach 11 Tagen Wassertrinkens von 6,3 l/Tag eine NaCl-Unterbilanz von 31 g und nach 7 Tagen von 41 g, während der 2 Student während der Trinkperiode nur 6 g NaCl uberschießend verlor. Auffallend ist, daß in der nachfolgenden Zeit mit normalen Trink- und damit Harnmengen kein Auffullen des angeblich verlorenen Kochsalzes stattgefunden hat, während man doch bei Entsalzungen ein schnelles Wiederersetzen des verlorenen Kochsalzes sieht (z B STEINITZ[21], GLASS[22], MELLINGHOFF[23], J FREY, S. 161). Beruhmt geworden ist der Versuch KUNSTMANNS[24]. Der Verf. trank 127 Tage lang durchschnittlich 10 l am Tag (bis zu 18 l Wasser/Tag) und will dabei (nach Chlorbestimmungen im Harn) 195,8 g NaCl (!) aus seinen Körperbestanden verloren haben. Nach Beendigung des Versuchs konnten aber nur 10 g Kochsalz wieder angesetzt werden GLATZEL[25], der in seiner Kochsalzabhandlung auch uber den KUNSTMANNschen Versuch referiert, wundert sich mit größtem Recht uber diesen angeblichen Kochsalzverlust und stellt vergleichende Berechnungen an- der Gesamtkochsalzgehalt des Korpers betrage rund 112—165 g (nach MAGNUS-LEVY, HACKH, HEUBNER. Zitate bei GLATZEL[25]) KUNSTMANN mußte demnach erheblich mehr Kochsalz verloren haben, als er je im Körper besaß Vielleicht hat KUNSTMANN selbst Zweifel gehabt, da er solche Versuche durch WOLF[26] an Hunden nachprufen ließ. das Ergebnis war ein gleiches, ein Hund z. B. verlor in 157 Tagen ungefahr 38 g Kochsalz (Tiergewicht 6300 g), was im Verhältnis zum Menschen noch eine viel größere Menge wäre Erstaunlicherweise aber zeigten die Blut- und Organanalysen der Tiere keine NaCl-Verminderung.

körperfremden Stoffen (z. B. Natriumbromid) in genau der gleichen Weise eintritt, wurde schon erwähnt[45]. Durch den Einlauf einer isotonischen *Natriumnitratlösung nehmen* aber die Chloride im Blut infolge einsetzender Glomerulusdiurese allmählich ab, weshalb (Teil V) im Verlauf dieser Glomerulusdiurese die Kochsalzkonzentration des salzarm gehaltenen *Tiers im Harn erst ansteigt,* dann *wieder fällt.* Im Teil VI der Abb. 3 ist das gleiche, nur jetzt bei einer vorherigen Wasserdiurese zu sehen.

Auch bei der Sulfatdiurese ist auf der Höhe der Harnverdünnung, wie MAGNUS[51] beobachtete, die Ausscheidung des Sulfats gering und die des Kochsalzes hoch und erst bei Nachlassen der Diurese tritt Sulfat in höherer Konzentration auf bei gleichzeitigem Sinken des Kochsalzes, *das nun bis zum Verschwinden desselben gehen kann; eine Erscheinung,* die auch für ein reines Blutfiltrat auf der Höhe der Diurese spricht. Die Ausscheidung der einzelnen Substanzen im Harn wird uns noch später im Kap. XII und XIII zu beschäftigen haben.

Immer herrscht, wie wir nun sahen, völlige Übereinstimmung der Einzelkonzentrationen von Kochsalz (und auch von Bromid), wenn man auf der Höhe großer Glomerulusdiuresen Harn und Blut analysiert. Dabei zeigen die Kurven der Gesamtkonzentration (δ) und der Kochsalzkonzentration (%NaCl) im Harn manchmal ein gleichsinniges, manchmal ein gegensinniges Verhalten, indem bei konzentriertem Normalharn die Gefrierpunktserniedrigung bis zu der des Bluts sinkt, aber die Kurve der Kochsalzprozente einmal bei kochsalzreichen Tieren mit steigender Diurese fällt, das andere Mal bei kochsalzarmen Tieren steigt. Die gemeinsame Formel dafür lautet also: *Der Harn wird bei der Glomerulusdiurese blutähnlicher, bis er auf der Höhe derselben ein reines Blutfiltrat ist* (E. FREY).

Dies ist wohl ein unwiderleglicher Beweis dafür, daß tatsächlich *in der Niere* ein reiner Filtrationsprozeß abläuft. Und daß dieser Filtrationsprozeß vornehmlich *in* die Glomeruli verlegt wird, fordert der Membrancharakter der Gefäßschlingen an den Knäuelcapillaren der MALPIGHIschen Körperchen analog den Capillaren des übrigen Kreislaufs; überdies konnte er ja direkt bioptisch festgestellt werden. So haben RICHARDS und SCHMIDT[52] durch mikroskopische Untersuchungen an der lebenden Froschniere sehen können, daß unter der Einwirkung einer Glucose- oder Salzinjektion (Glomerulusdiurese nach unserer Definition) neben einem Durchblutungswechsel einzelner Glomeruli oder sogar Schlingenanteile eine Zunahme der glomerulären Blutströmung auf das Doppelte oder Dreifache eintrat und belegten dies mit eindrucksvollen Bildern. Auf diese sichtbare Durchblutungssteigerung bei der Glomerulusdiurese, *die* auch noch andere Gefäßanteile der Niere miteinbegreifen kann und die in jedem Fall dieses Diuresetyps nachweisbar ist, *besonders hinzuweisen, erscheint uns auch für* spätere Auseinandersetzungen wichtig.

Der anatomische Bau der *Glomeruli fordert im Vergleich zu anderen Teilen des Nephrons* geradezu die Annahme einer Filtration, auch wenn es keine strikten Beweise reiner Filtrationsvorgänge (oder besser Ultrafiltrationsvorgänge) in der Niere gäbe. Dort fehlt nämlich die Membrana propria RANDERATHS[65], die sonst überall zwischen Parenchym und interstitiellen Gefäßen angeordnet ist (siehe auch CLARA[64]).

Das *Blutähnlicherwerden des Harns* sowohl seiner Gesamtkonzentration wie seiner Kochsalzkonzentration nach — und zwar von höherem und auch niedrigerem Gehalt aus als das Blut — erklärt *zahlreiche Widersprüche* im Schrifttum. Meist liegt die Kochsalzkonzentration im Harn höher als im *Plasma (Funktion der Wassereinsparung durch die* Niere) und sinkt bei einsetzender Glomerulusdiurese ab. Die Autoren sprechen dann häufig *von einer Herabsetzung* des Kochsalzgehaltes im Harn. Dabei sind aber die absoluten Mengen an Kochsalz/Zeit größer als vorher, weshalb dann wieder von einer Förderung der Kochsalzausscheidung (z. B. durch Coffein) gesprochen wird. Manchmal werden die Verhältnisse noch unübersichtlicher, *wenn* z. B. *einem* Tier zur Anregung der Harnflut vorher Wasser in den Magen gegeben oder zur Erleichterung der Einführung eines Ureterkatheters eine Ringerlösung i.v. injiziert wurde. Ja, in vielen Versuchen werden hintereinander solche Eingriffe vorgenommen, wobei sich die *beiden als grundsätzlich verschieden voneinander darstellenden* Diuresen, die Wasser- und Glomerulusdiurese, gleichzeitig auswirken, wie es E. MEYER[23] bei *seinen hypophysär-diencephalen Polyurien* getan hat. Manchmal werden die Ergebnisse im Schrifttum so ausgedrückt, daß einfach von Förderung oder Senkung der *Chloridausscheidung* gesprochen wird; wobei man erst im Originalprotokoll nachsehen muß, wie hoch die Kochsalz-

konzentrationen vor dem diuretischen Eingriff waren, in einigen Fällen fehlen sogar die Versuchsprotokolle. Diese Hinweise sollen nur das Durcheinander, das beim Experimentieren mit Diuresen allenthalben anzutreffen ist, beleuchten; seit über 40 Jahren aber liegen diese Verhältnisse klar und es wäre ein Überblick sehr erleichtert, wenn man sich der hier angewandten Beschreibungsform bedienen würde.

Es ist also Ernst Frey 1906[1] gelungen, den *Beweis einer Filtration in den Glomeruli der Niere* zu erbringen, zu einer Zeit, als die Filtrations-Rückresorptionstheorie Karl Ludwigs (1844)[56] verlassen und durch Heidenhains Theorie[57] der Sekretion ersetzt war. Und zwar ist diese Glomerulusfiltration abhängig von der Größe des Blutdrucks, der durchfließenden Blutmenge und von der Membranfläche, wie wir bereits gezeigt haben (Kap. II—IV).

Diese Salz- oder Glomerulusdiuresen, die auf einer vermehrten Filtration beruhen, sind nun als unphysiologisch anzusehen. „Denn unter dem Einfluß aller dieser Stoffe, des Zuckers, der Salze, der Coffeinpräparate, sehen wir die Niere das sonst so fein reagierende Organ, die Regulation des Wasserbestandes aufgeben und ohne Rücksicht auf den Wasser- und Salzhaushalt große Mengen einer serumähnlichen Flüssigkeit absondern. Daher entfalten denn auch alle diese Stoffe nicht eine Wirkung auf die Epithelien der Harnkanälchen, sondern veranlassen eine Gefäßerweiterung im Glomerulus mit einem immer gleichbleibenden Effekt, einer gesteigerten Filtration" (E. Frey[55] [2]). Mit dieser speziellen Gefäßerweiterung steht die Niere allerdings nicht vereinzelt da, es reagieren auch andere Gefäßprovinzen (Koronarien, Gehirngefäße usw.) auf diese „Diuretica" (Purinkörper, Digitalis und andere mehr) mit Gefäßdilatation. Es stellt also die Reaktion der Niere auf diese Diuretica nur einen graduell verschiedenen, und zwar verstärkten Teil eines Allgemeinvorganges im Sinne einer Gefäßerweiterung dar, während es auf der anderen Seite eine Anzahl von Stoffen gibt, deren dilatatorischer Effekt wesentlich gleichmäßiger ausfällt (Nitrite, Histamin und andere). Solche Reaktionen der Niere sind häufig unzweckmäßig. Wenn man eine konzentrierte Kochsalzlösung in die Vene injiziert, so wird der Organismus kochsalzreicher und im Vergleich dazu wasserärmer. Die Niere sondert daraufhin vermehrt Harn ab, wo sie doch mit dem Lösungsmittel sparen mußte. Die Kochsalzkonzentrationen des Harns, die vorher über denen des Blutes lagen, nehmen ab, obwohl doch dadurch die Elimination des Salzüberschusses aus dem Körper nicht sehr vergrößert wird und man hat sich häufig darüber gewundert, daß trotz hohen Kochsalzgehaltes des Plasmas die Ausscheidung des Salzes so gering ist. Ja, wir konstatieren, daß der Organismus wegen der Unfähigkeit, sofort größere Salzmengen durch die Nieren zu eliminieren, auf dem Umweg über einen Reflex das Gleichgewicht zwischen Lösungsmittel und gelöstem Stoff wieder herstellt, nämlich durch den Durst. Weiterhin kann er bei Salzüberangebot einen erheblichen Anteil desselben in den Geweben ablagern und damit einer sofortigen Elimination entziehen und einer protrahierten vorbehalten. So ist die „Salzdiurese" etwas Unphysiologisches und die Diurese nach Wassertrinken die einzig physiologische Harnvermehrung beim Menschen. Daher hilft bekanntlich bei Verdurstenden auch das Trinken von Meerwasser oder dasjenige des konzentrierten Harns nicht, sondern vermehrt nur noch die Austrocknung. Wir werden noch sehen (Kap. IX), daß Kochsalz niemals durch Sekretion in den Tubuli zur Ausscheidung gelangt und demnach nur durch vermehrte Filtration den Organismus verlassen kann. Daraus erklärt sich die Reaktion der Niere auf Kochsalzüberschuß, die in einer Erweiterung der Glomerulusgefäße besteht; das durch erhöhte Filtration verlorengegangene Wasser wird dann mittels des Durstreflexes ersetzt. Hierauf hat später auch Janssen[56] aufmerksam gemacht.

Nun haben Richards und Wearn[57] 1924 — und später eine Reihe von Schülern — beim Frosch durch ihre bewunderungswürdige Punktionsmethode der Kapsel Glomerulus-

oder Harnvermehrung, nicht der Harnbereitung selbst. Die Glomerulus- oder Salzdiuresen in ihrer Sonderstellung sollen bei dieser Betrachtung nicht berücksichtigt werden. Es handelt sich jetzt vielmehr neben den Harnverdünnungen in Form der sogenannten Wasserdiuresen oder der wasserausscheidenden Funktion um das Gegenteil, nämlich die Harnkonzentration oder die wassereinsparende Funktion der Niere, die im Schrifttum als „Antidiurese" bezeichnet wird.

Diese Antidiurese, auf deren klinisches Vorkommen wohl als erster VEIL[2] (1922) aufmerksam gemacht hat und von der später dann vereinzelte Fälle gleicher Art veröffentlicht wurden (GRASSHEIM[3], KYLIN[4], CURSCHMANN[5], SCHACHTER[6], J. FREY [S. 2—4] und andere mehr) läßt sich als Folge einer vermehrten Absonderung des antidiuretisch wirkenden Hypophysenhinterlappenanteils, den BÖTTGER[7] als Adiuretin vom Vasopressin abgetrennt haben will, *erklären, wie es auch von einem Teil der genannten Autoren angenommen wurde.*

Immerhin ist aber vereinzelt die Ansicht geäußert worden (v. HANN[8], FODOR und JANKOWICH[9] u. a.), daß in der Prähypophyse ein diuretisch wirksames Hormon gebildet würde, welches als Gegenspieler des Adiuretins ebenfalls Oligurien (Antidiuresen) und Polyurien (Diuresen) je nach seiner Absonderungsstärke verursachen könne. Es wäre danach ebenso eine Oligurie durch Mangel an diesem Vorderlappenhormon oder Überproduktion an Hinterlappenhormon möglich, wie eine Polyurie durch das umgekehrte Verhalten der Hypophysenanteile (FALTA[10], KYLIN (S. 101)[4]; auch CURSCHMANN[5], RIWOLDT[11]). In neuster Zeit hat sich GAGEL[12] mit dem Vorkommen antidiuretisch und diuretisch wirkender Stoffe der Hypophyse und des Zwischenhirns und den sich daraus ergebenden Fragen auseinandergesetzt; auf seine Darstellung sei für Einzelfragen verwiesen. Immerhin ist es nach RICHTER[13] nicht von der Hand zu weisen, daß die in der Prähypophyse vorhandenen stoffwechselwirkenden Hormone über eine Beeinflussung der Stoffumsetzungen im Organismus auch die Menge der Harnabsonderung beeinflussen können. Es erscheint deshalb vorerst nicht notwendig, von der Anschauung über die Abhängigkeit der Harnabsonderungsgröße von der Konzentration des HHH allein abzugehen.

Die diuresehemmende Wirkung des Hypophysenhinterlappenextraktes ist von VON DEN VELDEN[14] beim Diabetes insipidus (hypophysär-diencephale Polyurie) gefunden worden. Seitdem sind zahlreiche Versuche damit angestellt worden, die zum Teil zu widersprechenden Ergebnissen geführt haben. Man kann aus diesen Experimenten schließen, daß kleine Dosen diuresehemmend wirken, große dagegen eine Harnflut hervorrufen (v. KONSCHEGG und SCHUSTER[15], E. FREY[16]). Auf diese Formel lassen sich alle Beobachtungen bringen (FROMHERZ[17], MOLITOR und PICK[18]). — Narkotica setzen die Wirkung des Hypophysenhinterlappenextraktes herab[18]; der Angriffspunkt für diese Wirkungshemmung ist nach JANSSEN[19] in der Niere selbst gelegen, da lokale Einspritzung von Urethan in die Nierenarterie die Diuresehemmung durch das Hormon aufhebt. Dagegen wird die Hinterlappenantidiurese durch Eingabe von Kochsalz, von Harnstoff und Zucker durchbrochen (MOLITOR und PICK[18], J. FREY [Kap. X]). Diese diuresehemmende Eigenschaft des Hinterlappenextraktes tritt nach Wassergaben auf und ebensowohl auch an der isolierten Niere, die sich bei Fehlen des Hormons in der Durchströmungsflüssigkeit im Zustand der hypophysären Polyurie befindet. Diese Hemmung zeigt sich nur bei der Wasserdiurese, nicht bei den Glomerulusdiuresen, welche sie durchbrechen. Desgleichen beobachtet man diese Umstellung auf Konzentrierung an der isolierten Niere, wie sie STARLING und EICHHOLTZ[20], BRULL und EICHHOLTZ[21], EICHHOLTZ und STARLING[22] und FEE und HEMINGWAY[21], letztere bei fallendem Sauerstoffverbrauch, beschrieben.

Als Angriffspunkt des Hypophysenhinterlappenhormons hatten E. MEYER[24] und MEYER-BISCH[25] das Gewebe bezeichnet, und BARBOUR[26] fand hierbei eine gewisse Wasseravidität desselben. Im Gegensatz hierzu konnten VERNEY[27] und JANSSEN[28] jedoch beweisen, daß das HHH direkt an der Niere angreift, ebenso auch MIURA[29] und FROMHERZ[17]. VERNEY[27] zeigte in glänzender Weise am Herz-Lungen-Nieren-Präparat, bei dem das Körpergewebe — die Vorniere — fehlte,

*daß HHH in kleinsten Dosen und Einschalten des Kopfes die im Präparat h*schende Polyurie vom Typ der Wasserdiurese unter Anstieg der NaCl- und Konzentration zum Schwinden bringt, wie Einschalten eines hypophysenlo Kopfes die Polyurie unbeeinflußt läßt. Dabei soll sich die Diuresehemmung du *Hypophysenextrakt als gänzlich unabhängig vom Nervensystem erwiesen hab* VERNEY[30] sah auch nach Durchschneidung der linken Splanchnici und a sichtbaren Nervenäste 10 Tage vor dem Versuch (und Einpflanzen der Urete an die Oberfläche) die Beeinflussung beider Nieren völlig übereinstimmend v laufen. Auch akute Durchtrennung machte nichts aus. Dabei wurde sehr schon vorgegangen: ein dünner Gummischlauch mit einer Fadenschlinge wurde du Uterus und Tube einseitig bis zum Splanchnicus geführt, die Ureteren an Oberfläche verlagert und dann nach einigen Tagen nach Novocaininjektion den Schlauch der Faden angezogen und so die Splanchnici ausgeschaltet. A in diesen Versuchen war die Ausscheidung beider Nieren nach Hypophysenhin lappenextrakt identisch. „Solche Versuche haben gezeigt, daß beim Normal *die einseitige Durchschneidung der Splanchnici nicht nur die sofortige Reakt* der Niere auf eingeflößtes Wasser unbeeinflußt läßt, sondern auch nicht j Vermehrung der Harnausscheidung in der Ruhe hervorbringt, welche b narkotisierten Tier als charakteristische Folge dieser Operation erkannt wor war. *Man kann deshalb wohl mit Sicherheit schließen, daß weder die Reakt* der Niere nach Wasseraufnahme in Abhängigkeit von den Nierennerven vor s geht, noch bei der ‚Ruheausscheidung' der Niere diese irgendwelche die Was ausscheidung hemmende Impulse fortleiten." Der Gegensatz zwischen die Versuchen — einmal fehlender Einfluß der Nervendurchtrennung VERNEYS zum zweiten diuretische Wirkung der Durchtrennung, die andere Autoren sa — kann nicht auf die Narkose allein zurückgeführt werden. Denn ELLINGE *schreibt in seinem Handbuchartikel (S. 353): „Die Veränderung der Nier* funktion nach Durchschneidung erhält sich über Monate hinaus unverände nämlich die Zunahme der Harnmenge der Niere mit durchtrennten Splanchn Diese Diurese verläuft nach dem Typ der Salzdiurese, d. h. der Glomerulusdiur (E. FREY[32]), *und beruht auf der Gefäßlähmung nach Durchtrennung der sy* pathischen Nerven. Es käme nur in Betracht, daran zu denken, daß VERNE immer die Wasserdiurese beobachtete, bei welcher die Glomerulusgefäße m licherweise nicht die ausschlaggebende Rolle spielen, die anderen Autoren dage die normale oder andere Formen der Harnabsonderung. Oder es liegt der Un schied an den verschiedenen Versuchstieren, vielleicht gewinnen die Gefäße b Hund, an dem VERNEY arbeitete, nach Nervendurchschneidung ihre Automa *schneller wieder als beim Kaninchen, das die meisten anderen Autoren un* suchten. Sehr interessant sind in dieser Beziehung (auch für spätere Erörterung die Versuche MARSHALLS[33], der fand, daß auf Hypophysin in der Tierreihe dann eine Antidiurese auftrat, wenn eine HENLEsche Schleife in der Niere a gebildet ist. Frösche und Fische z. B. reagieren nicht auf das Hormon, Alligato *und Vögel dagegen antworten wie die Säugetiere mit einer Oligurie.*

Immerhin ist eine Reihe von Experimenten gemacht worden, die auch *Deutung zulassen, daß das HHH nicht ausschließlich in der Hypophyse, sond* auch in den diencephalen Zentren gebildet wird, wie insbesondere Hypophysek mien zeigten (TRENDELENBURG[34], SATO[35]); erst nach Zerstörung des Tu cinereum entsteht der maximale, nicht mehr reparable Diabetes insipidus. A ist der Einfluß des Großhirns auf die Absonderung des HHH unverkenn (MARX[36], HOFF und WERMER[37], LABBÉ, VIOLE et AZARD[38]). Mit den diesbez lichen Experimenten setzten sich vor allem RAAB[31], JORES[40], VEIL und STUR

sekretorische Fasern nachgewiesen seien, die nicht allein uber das Gefäßsystem, sondern vielleicht in antagonistischer Weise sich kombinierend wirken, wird man sich jedoch nicht anschließen können.

Die Befunde nach *Vagusreizung* oder *-durchschneidung* sind außerordentlich unsicher ausgefallen, und dies scheint nach HIRT[34] verstandlich. Er zeigte, daß der Vagus beim Hund, beim Kaninchen, bei der Katze und beim Menschen nur einen geringen Anteil an der Nervenversorgung der Niere hat, daß seine Fasern uber das Ganglion coeliacum zur Niere ziehen und daß die Versorgung nicht einseitig ist, sondern daß der dorsale Vagusast für beide Nieren in Betracht kommt und außerdem zahlreiche Anastomosen bestehen.

Ein Beweis für eine gewisse Autonomie der Niere ist ihre Leistungsfähigkeit nach *Transplantation*. Sie wird von vielen Autoren nur unwillig anerkannt, und es ist zuzugeben, daß sie nur für die groben Bedurfnisse ausreicht. Es ist erstaunlich, wie ein Organ, das im Gegensatz zu vielen Drüsen so von der Blutzufuhr abhangig ist und einen so starken Sauerstoffbedarf hat, überhaupt seine Tatigkeit weiterführt, wenn es dem Organismus entnommen und ihm an anderer Stelle wieder eingefugt wird. CARREL und GURTHRIE[35] beobachteten an einer transplantierten Niere, daß sie 4—5mal so viel Harn lieferte als eine normale, und daß dabei die Konzentration der Harnfixa herabgesetzt war, wie es eben bei einer nervenlosen Niere der Fall zu sein pflegt. Und LOBENHOFFER[36] fand nach Entfernung der anderen Niere, daß die transplantierte völlig funktionstuchtig war und auf Wasser, Kochsalz, Milchzucker und Phlorrhizin wie eine normale Niere reagierte. QUINBY[37] und LURZ[38], die die linke Niere an die Milzgefaße anschlossen, fanden das gleiche, nämlich Vermehrung des Harns und der absoluten Kochsalzmenge, dagegen Herabsetzung seines spezifischen Gewichts, seines Gefrierpunkts und seines Stickstoffgehalts, wie eben bei einer Glomerulusdiurese.

Aus allem geht hervor, daß eine *Entnervung der Niere mit dem Wegfall der zentralen Gefaßinnervation verknüpft ist*, daß also wie überall im Korper der Tonus der Blutgefäße nach Sympathicusdurchschneidung herabgesetzt ist, und daß daher eine solche Niere mit einer Diurese antwortet, wie sie auch sonst nach Erweiterung der Glomeruli eintritt, z. B. nach den spezifischen Diuretica wie Coffein, Salz, Harnstoff, Zucker oder Quecksilber. Die einzige abweichende Beobachtung ist die von VERNEY[39], der — wie schon im Kap. VI angeführt — nach sehr schonender Durchtrennung der linken Splanchnici im chronischen Versuch keinen Unterschied der Ausscheidung des Harns beider Nieren fand, allerdings bei der vom HHH regulierten Wasserdiurese, die ja nicht auf einer Erweiterung der Glomerulusgefäße beruht, sondern einen andersartigen Vorgang innerhalb der Niere darstellt, wie noch gezeigt werden wird, und daher von der sympathischen Nervenversorgung der Arteriolen unabhängiger erscheint als die Glomerulusdiuresen (E. FREY[40]).

Die Phosphaturie, die Ausscheidung von Krystallen von phosphorsaurer Ammoniak-Magnesia, welche manche Autoren auf eine nervöse Störung einer Partialfunktion der Niere zuruckführen wollen, ist wohl zu wenig durchsichtig fur einen solchen Schluß; es können ebensogut hormonale Störungen im Stoffwechsel des Organismus vorliegen und die Niere ist an dieser Salzausscheidung lediglich passiv beteiligt.

Eine reflektorische Beeinflussung der Nierentätigkeit im Sinne einer Hemmung ist neben der klinischen Erfahrung auch experimentell belegt. Nach HIRT[41] gehen außer den afferenten Fasern durch die hinteren Wurzeln und außer den efferenten Fasern durch die vorderen Wurzeln wie uberall noch die afferenten Bahnen im Spinalganglion auf die efferenten über, so daß der Verf. im Spinalganglion ein erstes vasomotorisches Zentrum für die Niere annimmt. Daß natürlich von uberall her sensible Reflexe sich auf den Erregungszustand des Sympathicus erstrecken können, liegt auf der Hand. Es ist vielleicht in diesem Zusammenhang wichtig daß BAYLISS und FEE[42] am dezerebrierten Hund die Diurese gehemmt sahen, bis die Nierennerven durchtrennt waren. Und schließlich haben die Feststellungen, die bei Untersuchungen uber das Quetschungssyndrom (Crush-Syndrom) von TRUETA, BARCLAY, DANIEL, FRANKLIN

und PRICHARD[43] gemacht wurden, gezeigt, in welch ausgedehnter Weise Beeinflussungen des allgemeinen und speziellen Nervensystems sich in Gefäßweitenumstellungen der Niere und damit natürlich auch in Änderungen der Harnabsonderung bemerkbar machen können, die bis zur Anurie und Rindennekrose gehen.

Anschließend an diese Darstellungen über die Nervenwirkung muß noch das Pilocarpin und Atropin Erwähnung finden. Nach RENÉ[44] kommt es nach Pilocarpin zu einer Steigerung der Harnmenge, nach LAZZARO und PETINI[45] und MACCALLUM[46] zu einer Abnahme derselben; nach SCHMIEDEBERG[47] und CUSHNY[48] beeinflußt Pilocarpin die Harnabsonderung nicht. Atropininjektionen haben nach MACCALLUM[46] manchmal keinen Einfluß auf die Harnabsonderung, ab und zu setzen sie sie herab. Ebenso sahen THOMPSON[49], WALTI[50] und GINSBERG[51] die Diurese herabgesetzt oder verzögert. Nach KUSCHINSKY und LANGECKER[52] „wirkt Atropin beim Hund unter den Bedingungen der Grunddiurese fördernd auf die Wasser- und Chloridausscheidung"; auch war nach Atropin „die Intensität der Salyrganwirkung in 15 von 16 Versuchen auf die Wasserausscheidung unvermindert oder sogar beträchtlich gesteigert, wenn man von der Kreislaufwirkung des Atropins in der ersten halben Stunde absieht". Nach Wassergaben und Infusionen von dünner Kochsalzlösung (0,6%), die ja sehr wenig diuretisch wirkt, sahen KUSCHINSKY und LANGECKER[53] von Atropin dagegen eine hemmende Wirkung auf die Harnmenge. Durch Atropin wurde ferner die Phenolrotausscheidung (200—400 mg in 10 cm³ Wasser i.v.) und die Kreatininausscheidung gehemmt (KUSCHINSKY und LANGECKER[54]), die letztere Erscheinung führen die Autoren auf beschleunigte Rückresorption zurück, während sie für die Beeinträchtigung der Phenolrotausscheidung eine Sekretionshemmung annehmen. Ebenso hört die vermehrte Wasserausscheidung, die Phenolrot allein ausübt, nach Atropin auf. Es wurden große Atropinmengen gegeben: bei einem Hund von 33 kg 150 mg i.v., eine Gabe, welche den Blutdruck für die Dauer von 20 min herabsetzte. — Nun hatte COW[55] gefunden, daß die Wirkung von Atropin auf die Diurese in der Hauptsache, wenn nicht ausschließlich, auf einer Einwirkung auf die glatte Uretermuskulatur beruht, was er aus Versuchen schloß, in denen der Harn einer Niere die natürlichen Abflußwege über Ureter und Blase benutzte, der Harn der anderen Niere dagegen durch einen Metallkatheter aus dem Nierenbecken abgeleitet wurde. — Danach ist es fraglich, ob Atropin wirklich ein Mittel ist, welches geeignet erscheint, die Tubulusdiuresen von den Glomerulusdiuresen zu unterscheiden, wie es KUSCHINSKY und LANGECKER[54] annahmen.

Nach diesen Erörterungen kann man im allgemeinen sagen, die Niere empfängt die Reize zu ihrer Tätigkeit in der Regel nicht durch das Nervensystem, sondern durch die Blutzusammensetzung, falls nicht ein Überangebot an harnpflichtigen Stoffen besteht. Mit dem Wegfall eines zentral ausgelösten Tonus der Nierengefäße durch Entnervung allerdings wird ein Zustand des Organs hergestellt, der mittels Gefäßdilatation eine Harnvermehrungsart bedingt, die alle Mängel dieser Funktionsweise der Nieren aufweist (siehe Kap. XI). Die Grundlage normaler Nierentätigkeit ist — wie in anderen Körperorganen auch — an eine bestimmte Tonuslage ihrer Gefäße gebunden.

Literatur.

[1] FREY, E. Klin. Wschr. 1937 I, 289. — [2] BUCHNER: Schriften d. Akad. d. Luftfahrtforschg 8, 207 (1944). — [3] REIN: Physiologie des Menschen, 4. Aufl. Berlin: Springer 1941. — HARTMANN, ØRSKOV u. REIN: Pflügers Arch. 238, 239 (1936). — [4] BERNARD, CLAUDE: Leçons de Physiol. 1, 339 (1835). — [5] LESCHKE: Z. klin. Med. 87, 201 (1919). — [6] VEIL: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 87, 189 (1920). — [7] v. SCHRÖDER: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 22, 39 (1887). — [8] RUDEL: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 30, 41 (1892). — [9] FREY, E.: Pflügers Arch. 120, 154 (1907). — [10] LOEWI, FLETSCHER u. HENDERSON: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 53, 15 (1905). — [11] ROHDE u. ELLINGER: Zbl. Physiol. 27, 12 (1913). — [12] MAUERHOFER: Z. Biol. 68, 31 (1918). — [13] YOSHIMURA, TOHOKU: J. exper. Med. 1, 113 (1920). — [14] MARSHALL u. KOLLS: Amer. J. Physiol. 49, 302 (1919). — [15] HARA: Z. Biol. 75, 179 (1922). — [16] KICHIKAWA: Biochem. Z. 166, 362 (1925). — [17] SCHNEIDER u. WILDBOLZ: Z. urol. Chir. u. Gyn. 43, 1 (1937). — [18] MEYER-BISCH u. KOENECKE: Z. exper. Med. 45, 343, 356 (1925). — [19] BERNARD, CL.: Leçons de Physiol. 2 (1859). — [20] ECKHARD: Eckhards Beitr. Anat. u. Physiol. 4, 171 (1869). — [21] KNOLL: Eckhards Beitr. Anat. u. Physiol. 6, 41 (1872). — [22] BURTON-OPITZ u. LUCAS: Pflügers Arch. 125, 221 (1908). — [23] v. KLECKI: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 39, 173 (1897). — [24] GREK: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 68, 305 (1912). — [25] JUNGMANN u. MEYER: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 73, 49 (1913). — [26] OZAKI: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 123, 305 (1927). — [27] BRADFORD: J. Physiol. 10, 358 (1889). — [28] BECO u. PLUMIER: Arch. int. Physiol. 4, 265 (1906/07). — [29] DIEKER u. DEMOOR: C. r. Soc. Biol. 99, 345 (1928). — [30] TOURNADE u. HERMANN: C. r. Soc. Biol. 94, 656 (1926). —

[31] SCHMIDT u. SIWON: Z. urol. Chir. 23, 223 (1927). — [32] ELLINGER: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 90, 77 (1921). — [33] ELLINGER u. HIRT: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 106, 135 (1925). — [34] HIRT: Z. Anat. 73, 621 (1924). — [35] CARREL u. GURTHRIE: C. r. Soc. Biol 57, 669 (1905). — [36] LOBENHOFFER: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. 26, 197 (1922). — [37] QUINBY: J. exper. Med. 23, 535 (1916). — [38] LURZ: Dtsch. Z. Chir. 194, 25 (1925). — [39] VERNEY: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 181, 24 (1936). — [40] FREY, E.: Pflügers Arch. 120, 137 (1907). — [41] HIRT: Z. Anat. 87, 275 (1928). — [42] BAYLISS u. FEE: J. Physiol. 69, 135 (1930). — [43] TRUETA, BARCLAY, DANIEL, FRANKLIN und PRICHARD: Studies of the renal circulation. Oxford: Blackwell 1947. — [44] RENÉ: Arch. de Physiol. 1894, zit. nach SPIRO u. VOGT: Erg. Physiol. 1902, 414. — [45] LAZZARO u. PETINI: Arch. di Farm. e. Therap. 7 (1899). — [46] MACCALLUM: Univ. of California Publ. 2, 12, 105 (1905). — [47] SCHMIEDEBERG: Grundriß d. Arzneimittellehre, Leipzig 1909. — [48] CUSHNY: Textbook of Pharmacology 1903. — [49] THOMPSON: J. Physiol. 15, 433 (1894). — Arch. Physiol. 1894, 117. — [50] WALTI: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 36, 411 (1895). — [51] GINSBERG: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 69, 381 (1912). — [52] KUSCHINSKY u. LANGECKER: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 204, 738 (1947). — [53] KUSCHINSKY u. LANGECKER: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 204, 699 (1947). — [54] KUSCHINSKY u. LANGECKER: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 204, 718 (1947). — [55] COW: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 69, 393 (1912).

VIII. Sauerstoffverbrauch der Niere.

1. Sauerstoffverbrauch bei normaler Harnabsonderung.

Aus vielen Untersuchungen über den Sauerstoffverbrauch in der Niere geht hervor, daß diese den Gaswechsel des Skeletmuskels um etwa das 7fache übertrifft (Zusammenstellung nach ELLINGER[1]).

Wie wir schon im Kap. I/5 erwähnten, ist die hohe Grunddurchblutung des Organpaars bezüglich der Sauerstoffversorgung nicht notwendig, denn das Blut verläßt die Niere in noch sehr wenig venosiertem Zustand, wovon sich jeder Experimentator überzeugen kann. Man sieht geradezu an der Farbe der Nierenvene die kleine arterio-venöse Sauerstoffdifferenz. SPANNER[2] zitiert mit Recht die Beobachtungen von CLAUDE BERNARD, um das Augenmerk wieder vermehrt auf diesen Umstand zu lenken. „Il y a quelques années (en 1845) en faisant sur des chiens des expériences sur l'élimination de quelques substances par la rein, je fus frappé de voir le sang qui sortait de cette organe par la veine être aussi rouge que celui qui entrait par l'artère. Cette coloration rutilante de la veine rénale était d'autant plus facile à constater, qu'elle tranchait nettement sur la couleur noire de la veine cave inférieure dans laquelle elle s'abouche“ (CL. BERNARD).

Nach REIN[3] beträgt der O_2-Verbrauch beim Tier pro g Niere und Minute 0,03—0,1 cm^3. Es ist selbstverständlich, daß der O_2-Verbrauch der Niere in weitem Ausmaß wechseln wird und eine Abhängigkeit von der Größe der Tätigkeit des Organpaares besteht, weswegen er von den Autoren häufig auf die Harnmenge bezogen wird. PÜTTER[4] gibt den Verbrauch nach FRIBE und BARCROFT für 1 g Niere und 1 cm^3 Harn mit 0,072 cm^3 O_2 bei einer Absonderung von 0,134 cm^3 Harn, mit 0,1 cm^3 O_2 bei 0,260 cm^3 Harn und mit 0,164 cm^3 O_2 bei 1,0 cm^3 Harn an. BARCROFT und BRODIE[5] notierten beim Hund 0,008 bis 0,075 cm^3 O_2 bzw. 0,026 cm^3 O_2/g Niere/min, was später HAYMANN und SCHMIDT[6] mit gleicher Methode bestätigten. BARCROFT und STRAUB[7] fanden beim Hund den O_2-Verbrauch bei etwa 1,0 cm^3 Harn mit 0,05 cm^3 O_2/g Niere/min und bei 2 cm^3 Harn (nach Sulfatinjektion) mit 0,09 cm^3 O_2. CUSHNY[8] zitiert BAINBRIDGE und EVENS[9], die mit einer besonderen Durchströmungsmethode arbeiteten und den O_2-Verbrauch mit 0,04 cm^3/g Niere/min fanden, und sagt: „Es wurde bei einigen Formen der Diurese ein bedeutender Anstieg des O_2-Verbrauchs gefunden, beispielsweise von 0,06 auf 0,28 cm^3 pro g Niere und Minute.“

Diesem hohen Sauerstoffverbrauch in der Niere, der auf den Menschen umgerechnet etwa $^1/_{12}$ des Ruhenüchternumsatzes ausmacht (REIN[3]), entspricht eine erhebliche Erwärmung des Harns, der beim Abfluß aus der Niere wärmer

als das Nierenarterienblut gefunden wurde (GRIJNS[10]). Ähnliches stellten JANSSEN und REIN[11] fest, wenn sie von einer Wärmeabgabe durch das Nierenvenenblut von 0,035—0,70 cal/g Niere/min sprechen. Obwohl der O_2-Verbrauch des Organs sehr groß ist gegenüber seinem Gewicht, das nur etwa 0,6% des Körpergewichts beträgt, bleibt infolge der enormen Organdurchblutung (siehe Kap III) die arterio-venöse Differenz mit 2,8% gegenüber einer solchen von 0,6% (Hohlvene) recht klein (SARRE und ANSORGE[12]).

Wird die Niere in ihrer Funktion geschädigt, d h werden speziell die Tubuli ausgeschaltet, wie man es durch Asphyxie und Blausäure machen kann, so tritt eine Verminderung des O_2-Verbrauchs ein. STARLING und VERNEY[13] ersetzten beim Herz-Lungen-Nieren-Präparat das Herz durch eine Pumpe und leiteten mit Cyan vergiftetes Blut durch die Niere Während der Ausschaltung der Tätigkeit der Tubuli vermehrte sich die Harnmenge des Präparates noch mit einem Anstieg des Chlorid-, Harnstoff- und Zuckergehaltes sowie des Gefrierpunktes und entsprach genau der Zusammensetzung des Serums (EICHHOLTZ und STARLING[14]), der Gefrierpunktsanstieg rührt von der im Präparat herrschenden Wasserdiurese her, da ja — wie früher (Kap. VI) auseinandergesetzt — dabei das HHH fehlt Durch eine Cyanvergiftung bleibt der definitive Harn demnach ein unverändertes Glomerulusfiltrat in Form des Ultrafiltrats, was wiederum die von E FREY[15] gemachten Feststellungen der filtrativen Bereitung des Glomerulusprodukts erneut und von einer anderen Seite her beweist. DAVID[16] kam an der Froschniere zu den gleichen Ergebnissen; er fand, daß kleine Dosen Cyan die osmotische Leistung an Chlor, Calcium und Kalium, größere diejenige an Zucker und Harnstoff beeinträchtigen. BARCROFT und STRAUB[7] haben mit Sublimatvergiftung und Asphyxie, MARSHALL und CRANE[17], STOLL und CARLSON[18] mit Asphyxie und WINTON[19] mit Abkühlung ähnliche Resultate erzielt. Nach Ausschaltung der Sauerstoff verbrauchenden Tubulustätigkeit erscheint aus der Niere also ein Harn, wie er als Glomerulusfiltrat abgesondert wird, erst längere Vergiftung mit Cyan führt zu einer Eiweißausscheidung. Oder mit anderen Worten: bei Aufhebung der Sauerstoffumsetzungen in der Niere wird ein Harn vom Typ der Glomerulusdiurese bereitet.

LINZBACH[20] glaubt, daß auch von der Tubuluslumenseite her eine Sauerstoffversorgung der Tubuluszellen möglich sei, nicht nur — wie bislang immer angenommen — vom Blut, das die Tubuluszellen umspült; es solle nach dieser Ansicht der provisorische, vom Glomerulus filtrierte Harn eine große Menge Sauerstoff mitbringen, die er dann bei der Rückresorption den Tubulusepithelien mitteile. Die Möglichkeit einer solchen Annahme basiert vor allem auf dem Vorhandensein einer sehr großen Menge von Glomerulusfiltrat und eines ebenso großen Rückresorptionsquantums und läßt die Frage nach einer gleichen O_2-Versorgung der Tubuli II offen. Es mußte nach den LINZBACHschen Annahmen bei einer Wasserdiurese ein geringerer O_2 Verbrauch erwartet werden, was, wie wir zeigen werden, nicht der Fall ist und was auch aus den angeführten Cyanversuchen nicht zu entnehmen ist, da bei Durchleitung von Cyanblut durch ein Pumpen-Lungen Nieren-Präparat ein Umschlag einer Wasserdiurese in eine Glomerulusdiurese eintrat. SARRE[21], der die O_2- und CO_2-Spannungen des Harns bei verschiedenen Absonderungszuständen der Niere untersuchte, gibt dem Wechsel der Gasspannungen im Harn die Deutung wechselnder Durchblutung: bei einer H_2O-Diurese fand sich eine O_2-Spannung von über 40 mm Hg, während gewöhnlich 20 mm Hg zu analysieren waren Danach könnte man möglicherweise also auf eine vermehrte Durchblutung der Niere (oder eines bestimmten Nierenanteils) bei der Wasserdiurese schließen.

Sehen wir uns nun nach dem *Ort* des enormen Sauerstoffverbrauchs innerhalb der Niere um, so können wir aus den Versuchen auf die Tubuluszellen schließen.

Untersucht man mit der UNNAschen Rongalitweißmethode[22] histochemisch die verschiedenen Nierenanteile, so sieht man, daß nur die Kerne der Glomeruli und die der HENLEschen Schleifen, sowie die Sammelröhren besonders in der Papillengegend „Sauerstoffmastorte" sind, während die Tubuli keine blaue, die Oxydationsmöglichkeit anzeigende Farbe aufweisen. Aus diesem färberischen Verhalten zu schließen, daß die O_2-Umsetzungen am wenigsten in den Tubuli stattfanden, ist doch wohl nicht angängig Wir möchten annehmen,

daß diese Methode nicht geeignet ist, Orte besonderen O_2-Umsatzes mit Sicherheit anzuzeigen, denn nach Aufhören der Blutzirkulation — zum Zwecke der histologischen Untersuchung — können zweifellos noch erhebliche Mengen von O_2 verbraucht werden, bis der Zelltod eingetreten ist. Im Gegenteil, dort, wo histochemisch am wenigsten O_2 nachzuweisen ist, kann innerhalb der Zellen ein recht großer Umsatz vorgelegen haben, der allen O_2-Vorrat erschöpfte und umgekehrt. Man hatte also auch mit dieser Methode die größten Umsetzungen an O_2 in die gewundenen Kanälchen zu lokalisieren.

Aus den Untersuchungen z. B. von KISCH[23] geht hervor, daß im WARBURG-Apparat der Sauerstoffverbrauch für den Rindenanteil der Niere höher als für die Markaußenzone gefunden wird. Die Papille dagegen wies eine sehr geringe Atmung auf (frische Meerschweinchenniere: QO_2 für Rinde 20,4, für Mark 10,3, für Papille 3,1). Die Befunde stehen in Übereinstimmung mit eigenen Untersuchungen (J. FREY und J. PIRWITZ[21]), aus denen hervorgeht, daß die Tubuluszellen die größte Atmung besitzen. In der Gesamtniere (Gewebsbrei, der gewöhnlich niedrigere Werte als Gewebsschnitte ergibt) fanden SARRE und EGER[25] einen Sauerstoffverbrauch pro Milligramm Trockengewicht und Stunde (QO_2t) von 5,9—6,1, während nach ihren Angaben KREBS an Gewebsschnitten 13,3—20,6, WEIL-MALHERBE 9,7—12,7 und LOHMANN 13,3 ermittelten. Bei der experimentellen Nephritis nach MASUGI war der QO_2t nach SARRE und EGER[25] auf 6,2 bis 7,6 angestiegen; und zwar je schwerer die Nephritis verlief, desto höher wurde die Sauerstoffzehrung gefunden.

2. Sauerstoffverbrauch bei Glomerulus- oder Salzdiuresen.

Aus den Feststellungen an der cyanvergifteten Niere müßte eigentlich zu folgern sein, daß auch andere Glomerulusdiuresen nicht zur Erhöhung des Sauerstoffverbrauchs führen. Sehen wir daraufhin die Ergebnisse verschiedener Untersucher an.

Die Coffeindiurese verläuft unter dem typischen Bild der Glomerulusdiurese. Die Zunahme des Sauerstoffverbrauchs, welche BARCROFT und STRAUB[7] nach Coffein beobachteten, führten MIWA und TAMURA[26] auf die Anwendung des Doppelsalzes als Coff. natrio-salicylicum zurück, welches BARCROFT und STRAUB benutzten, da sie selbst nach Coffeinum purum keine vermehrte Sauerstoffaufnahme sahen und daher die Ausscheidung der Salicylsäure in den Versuchen anderer Autoren für die gefundene Vermehrung des O_2-Verbrauchs verantwortlich machten. TASHIRO und ABE[27] sahen auf große Coffeingaben hin ebenfalls eine Herabsetzung, HAYMANN und SCHMIDT[28] keine Erhöhung des O_2-Verbrauchs. — Auf der allgemein bekannten Abbildung von Diurese und Sauerstoffverbrauch, die BARCROFT und STRAUB[7] veröffentlichten, fällt der gleichbleibende O_2-Verbrauch bei starker NaCl-Diurese (in Form einer Gabe von Ringerlösung) besonders in die Augen. Dies wurde bestätigt durch die Untersuchungen von WIENFIELD[29], der sogar eine Verminderung auf $^1/_4$—$^1/_5$ während des Diuresemaximums fand, und von GREMELS[30], der am STARLING-Präparat die gleiche Feststellung (Absinken des O_2-Verbrauchs bei der Kochsalzdiurese) wie auch BAINBRIDGE und EVENS[9] im Gegensatz zu FEE und HEMINGWAY[31] machte, während er[30] bei der Coffeindiurese eine leichte Steigerung beobachtete. Der letztgenannte Autor gibt an, daß der Sauerstoffverbrauch parallel der ausgeschiedenen Stickstoffmenge gehe.

Man kann also — abgesehen von einigen *Unstimmigkeiten, die offenbar in der Unübersichtlichkeit der angewandten Methoden liegen* — sagen, daß Glomerulusdiuresen (und auch solche durch Coffein) ohne Beeinflussung des Sauerstoffverbrauchs verlaufen (Abb. 5).

Zu den Diureseversuchen am STARLING-Präparat ist, *wie wir schon früher andeuteten*, grundsätzlich zu sagen, daß der Kochsalzgehalt des Blutes durch Auswaschen des 2. blut-

spendenden Tieres mit Ringer- oder Kochsalzlösung vermehrt ist, das Blut außerdem manchmal mit Ringerlösung verdünnt wird, schließlich sogar in einigen Fällen Harnstoff und Zucker zugesetzt wird, so daß das Präparat sich schon in einer Mischdiurese (Wasser- und Glomerulusdiurese) befindet, da außerdem ein normaler HHH-Gehalt des Blutes fehlt, ehe mit den zu prüfenden Diuresen begonnen wird Aus diesem Grunde erklären sich die genannten Unstimmigkeiten und es muß hervorgehoben werden, daß die Schlüsse, die aus diesem Präparat der isolierten Niere gezogen werden, keineswegs immer als zwingend angesehen werden können.

Anders als die NaCl-Diuresen verhalten sich dagegen die übrigen Salzdiuresen, die gleichfalls vom Typ der Glomerulusdiuresen sein können. Beim Sulfat sahen Barcroft und Straub[7] eine starke Verbrauchssteigerung, wie auch Gremels[30] nach Sulfat, Salyrgan, Strophanthin, Digitoxin, weniger nach Theozin und Harnstoff, eine Erhöhung des O_2-Verbrauchs feststellte.

Über die von Barcroft und Straub[7] gefundenen Zahlen der Sulfat- und Kochsalzdiurese äußert sich Cushny[8] folgendermaßen: „Wie aus Fig 8 ersichtlich ist, steigt der O_2-Verbrauch bei der Sulfatdiurese, während bei einer eingeschobenen Ringerdiurese kein solcher Anstieg zu bemerken ist, obgleich die Sekretion letzterer stärker als bei einer der Sulfatdiuresen ist, und — merkwürdigerweise genug — man kann den von den Autoren gegebenen Zahlen entnehmen, daß die während der Ringerdiurese ausgeschiedene Sulfatmenge wirklich größer als die während der zweiten Sulfatdiurese war, obgleich der Prozentgehalt an Sulfat im Harn geringer war. Das läßt vermuten, daß der größere Sauerstoffverbrauch in der Sulfatdiurese nicht auf der Ausscheidung des Sulfats beruht, sondern auf einer sekundären Folge dieses Vorgangs, vielleicht einer Änderung der Konzentrationsarbeit." Auch Rein[3] kommt zu ähnlicher Überlegung, daß nach den von den letztgenannten Autoren mitgeteilten Zahlen (1. Sulfatdiurese, 0,17% NaCl, 2,3% Na_2SO_4, 0,5% U⁺; 2. Sulfatdiurese. 0,42% NaCl, 1,25% Na_2SO_4, 0,25% U⁺ im Harn) nicht die Ausscheidungsgröße des Sulfats den O_2-Verbrauch bestimmen könne, denn bei der 2. Sulfatdiurese mußte der O_2-Verbrauch etwa die Hälfte der 1. betragen, anstatt — wie im Experiment — beide mal gleich zu sein „Man kommt vielmehr zu der Ansicht, daß die Ausscheidung des Wassers einmal leichter, einmal schwerer möglich ist (Rein[3], S. 237/238). Dies konnte ein Grund sein, die genannten und von uns besonders hervorgehobenen Abweichungen zu erklären, denn nach vorausgegangenen Salzdiuresen verarmt — wie wir auseinandersetzten — der Organismus an Wasser, so daß bei einer Reihe hintereinander verlaufender Salzdiuresen die nachfolgenden eher in eine Eindickungs- oder Konzentrierungsarbeit der Nieren hineingeraten, da ein wasserärmeres Plasma möglicherweise eine vermehrte Ausschüttung von HHH bedingt

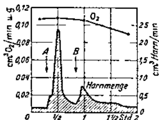


Abb 5 Der *Sauerstoffverbrauch bei Filtrationsdiuresen* (Glomerulusdiuresen) bleibt unverändert während die Harnmenge stark wechselt (bei *A* Injektion einer Aufschwemmung von Blutkörpern in Ringerlösung, bei *B* Blutinjektion), nach Barcroft u H Straub, J Physiol 41,1 45 (1910/11)

Als übereinstimmend gesichert allerdings kann es gelten, daß die mit Sulfatausscheidung einhergehenden Harnvermehrungen einen gesteigerten O_2-Verbrauch durch die Nieren bedingen, im Gegensatz zu den Kochsalz- und Coffeindiuresen, die auch nach dem gleichen Typ der Glomerulusdiurese verlaufen. Dieser Befund ist recht auffällig und bedarf noch der weiteren Aufklärung. Die Ausscheidungsverhältnisse des Sulfats wurden bereits von Magnus[32] (1900) klargelegt, auf der Höhe der Sulfatdiurese erscheint verhältnismäßig wenig Sulfat, während der nachfolgenden oligurischen Harnabscheidung aber ist die Sulfatelimination groß. Sehen wir uns hierzu einmal den Verlauf einer Sulfatdiurese am eigenen Beispiel genauer an, wie er von E. Frey[33] (1911) analysiert wurde:

Versuch 9. Kaninchen weibl, 1350 g; 2,5 g Urethan i v. Blasenkanüle. Harnmengen einer Niere in 5 min, Ablesungen alle 5 min. — Während 10 min vor der Glaubersalzinjektion fand keine Harnabsonderung statt. 10 cm³ 10%iges Na_2SO_4 (Δ — 1,17°) i.v. Danach in 15 min 9,35 cm³ Harn. Nach Abklingen der Sulfat-Glomerulusdiurese (dabei Harn-Δ —0,74° und —0,71° bei Serum-Δ — 0,62° und Serumsulfat (enteiweißt) 0,1396%) nunmehr ganz geringe Harnabsonderung (0,2—0,0 cm³ in 5 min) einer Niere: insgesamt 3,05 cm³

daß diese Methode nicht geeignet ist, Orte besonderen O_2-Umsatzes mit Sicherheit anzuzeigen, denn nach Aufhören der Blutzirkulation — zum Zwecke der histologischen Untersuchung — können zweifellos noch erhebliche Mengen von O_2 verbraucht werden, bis der Zelltod eingetreten ist. Im Gegenteil, dort, wo histochemisch am wenigsten O_2 nachzuweisen ist, kann innerhalb der Zellen ein recht großer Umsatz vorgelegen haben, der allen O_2-Vorrat erschöpfte und umgekehrt. Man hätte also auch *mit dieser Methode die größten Umsetzungen* an O_2 in die gewundenen Kanälchen zu lokalisieren.

Aus den Untersuchungen z. B. von KISCH[23] geht hervor, daß im WARBURG-Apparat der Sauerstoffverbrauch für den Rindenanteil der Niere höher als für die Markaußenzone gefunden wird. *Die Papille dagegen wies eine sehr geringe* Atmung auf (frische Meerschweinchenniere: QO_2 für Rinde 20,4, für Mark 10,3, für Papille 3,1). Die Befunde stehen in Übereinstimmung mit eigenen Untersuchungen (J. FREY und J. PIRWITZ[21]), aus denen hervorgeht, daß die Tubulus*zellen die größte Atmung besitzen. In der Gesamtniere* (Gewebsbrei, der gewöhnlich niedrigere Werte als Gewebsschnitte ergibt) fanden SARRE und EGER[25] einen Sauerstoffverbrauch pro Milligramm Trockengewicht und Stunde (QO_2t) von 5,9—6,1, während nach ihren Angaben KREBS an Gewebsschnitten 13,3—20,6, WEIL-MALHERBE 9,7—12,7 und LOHMANN 13,3 ermittelten. Bei der experimentellen Nephritis nach MASUGI war der QO_2t nach SARRE und EGER[25] auf 6,2 bis 7,6 angestiegen, und zwar je schwerer die Nephritis verlief, desto höher wurde die Sauerstoffzehrung gefunden.

2. Sauerstoffverbrauch bei Glomerulus- oder Salzdiuresen.

Aus den Feststellungen an der cyanvergifteten Niere mußte eigentlich zu *folgern sein,* daß auch andere *Glomerulusdiuresen nicht zur Erhöhung* des Sauerstoffverbrauchs führen. Sehen wir daraufhin die Ergebnisse verschiedener Untersucher an.

Die Coffeindiurese verlauft unter dem typischen Bild der Glomerulusdiurese. *Die Zunahme des Sauerstoffverbrauchs, welche* BARCROFT *und* STRAUB[7] *nach* Coffein beobachteten, führten MIWA und TAMURA[26] auf die Anwendung des Doppelsalzes als Coff. natrio-salicylicum zurück, welches BARCROFT und STRAUB benutzten, da sie selbst nach Coffeinum purum keine vermehrte Sauerstoffaufnahme sahen und *daher die Ausscheidung der Salicylsäure in den Versuchen* anderer Autoren für die gefundene Vermehrung des O_2-Verbrauchs verantwortlich machten. TASHIRO und ABE[27] sahen auf große Coffeingaben hin ebenfalls eine Herabsetzung, HAYMANN und SCHMIDT[28] keine Erhöhung des O_2-Verbrauchs. — *Auf der allgemein bekannten Abbildung von Diurese und Sauerstoffverbrauch,* die BARCROFT und STRAUB[7] veröffentlichten, fällt der gleichbleibende O_2-Verbrauch bei starker NaCl-Diurese (in Form einer Gabe von Ringerlösung) besonders in die Augen. Dies wurde bestätigt durch die Untersuchungen von WIENFIELD[29], der sogar eine Verminderung auf $^1/_4$—$^1/_5$ *während des Diuresemaximums* fand, und von GREMELS[30], der am STARLING-Präparat die gleiche Feststellung (Absinken des O_2-Verbrauchs bei der Kochsalzdiurese) wie auch BAINBRIDGE und EVENS[9] im Gegensatz zu FEE und HEMINGWAY[31] machte, während er[30] bei der Coffeindiurese eine *leichte Steigerung beobachtete. Der* letztgenannte Autor gibt an, daß der Sauerstoffverbrauch parallel der ausgeschiedenen Stickstoffmenge gehe.

Man kann also — abgesehen von einigen Unstimmigkeiten, die offenbar in der Unübersichtlichkeit der angewandten Methoden liegen — sagen, daß Glomerulusdiuresen (und auch solche durch Coffein) ohne Beeinflussung des Sauerstoffverbrauchs verlaufen (Abb. 5).

Zu den Diureseversuchen am STARLING-Präparat ist, wie wir schon früher andeuteten, grundsätzlich zu sagen, daß der Kochsalzgehalt des Blutes durch *Auswaschen des 2. blut-*

spendenden Tieres mit Ringer- oder Kochsalzlösung vermehrt ist, das Blut außerdem manchmal mit Ringerlösung verdünnt wird, schließlich sogar in einigen Fällen Harnstoff und Zucker zugesetzt wird, so daß das Präparat sich schon in einer Mischdiurese (Wasser- und Glomerulusdiurese) befindet, da außerdem ein normaler HHH-Gehalt des Blutes fehlt, ehe mit den zu prüfenden Diuresen begonnen wird. Aus diesem Grunde erklären sich die genannten Unstimmigkeiten und es muß hervorgehoben werden, daß die Schlüsse, die aus diesem Präparat der isolierten Niere gezogen werden, keineswegs immer als zwingend angesehen werden können.

Anders als die NaCl-Diuresen verhalten sich dagegen die übrigen Salzdiuresen, die gleichfalls vom Typ der Glomerulusdiuresen sein können. Beim Sulfat sahen BARCROFT und STRAUB[7] eine starke Verbrauchssteigerung, wie auch GREMELS[30] nach Sulfat, Salyrgan, Strophanthin, Digitoxin, weniger nach Theozin und Harnstoff, eine Erhöhung des O_2-Verbrauchs feststellte.

Über die von BARCROFT und STRAUB[7] gefundenen Zahlen der Sulfat- und Kochsalzdiurese äußert sich CUSHNY[8] folgendermaßen: „Wie aus Fig 8 ersichtlich ist, steigt der O_2-Verbrauch bei der Sulfatdiurese, während bei einer eingeschobenen Ringerdiurese kein solcher Anstieg zu bemerken ist, obgleich die Sekretion letzterer stärker als bei einer der Sulfatdiuresen ist, und — merkwürdigerweise genug — man kann den von den Autoren gegebenen Zahlen entnehmen, daß die während der Ringerdiurese ausgeschiedene Sulfatmenge wirklich größer als die während der zweiten Sulfatdiurese war, obgleich der Prozentgehalt an Sulfat im Harn geringer war Das läßt vermuten, daß der größere Sauerstoffverbrauch in der Sulfatdiurese nicht auf der Ausscheidung des Sulfats beruht, sondern auf einer sekundären Folge dieses Vorgangs, vielleicht einer Änderung der Konzentrationsarbeit." Auch REIN[3] kommt zu ähnlicher Überlegung, daß nach den von den letztgenannten Autoren mitgeteilten Zahlen (1. Sulfatdiurese. 0,17% NaCl, 2,3% Na_2SO_4, 0,5% U+; 2 Sulfatdiurese 0,42% NaCl, 1,25% Na_2SO_4, 0,25% U+ im Harn) nicht die Ausscheidungsgröße des Sulfats den O_2-Verbrauch bestimmen könne, denn bei der 2. Sulfatdiurese mußte der O_2-Verbrauch etwa die Hälfte der 1. betragen, anstatt — wie im Experiment — beidemal gleich zu sein „Man kommt vielmehr zu der Ansicht, daß die Ausscheidung des Wassers einmal leichter, einmal schwerer möglich ist (REIN[3], S. 237/238). Dies könnte ein Grund sein, die genannten und von uns besonders hervorgehobenen Abweichungen zu erklären, denn nach vorausgegangenen Salzdiuresen verarmt — wie wir auseinandersetzten — der Organismus an Wasser, so daß bei einer Reihe hintereinander verlaufender Salzdiuresen die nachfolgenden eher in eine Eindickungs- oder Konzentrierungsarbeit der Nieren hineingeraten, da ein wasserärmeres Plasma möglicherweise eine vermehrte Ausschüttung von HHH bedingt.

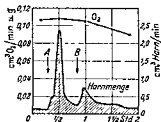


Abb 5 Der *Sauerstoffverbrauch bei Filtrationsdiuresen* (Glomerulusdiuresen) bleibt unverändert, während die Harnmenge stark wechselt (bei *A* Injektion einer Aufschwemmung von Blutkörpern in Ringerlösung, bei *B* Blutinjektion), nach BARCROFT u H. STRAUB, J Physiol 41,1 45 (1910/11)

Als übereinstimmend gesichert allerdings kann es gelten, daß die mit Sulfatausscheidung einhergehenden Harnvermehrungen einen gesteigerten O_2-Verbrauch durch die Nieren bedingen, im Gegensatz zu den Kochsalz- und Coffeindiuresen, die auch nach dem gleichen Typ der Glomerulusdiurese verlaufen. Dieser Befund ist recht auffällig und bedarf noch der weiteren Aufklärung. Die Ausscheidungsverhältnisse des Sulfats wurden bereits von MAGNUS[32] (1900) klargelegt auf der Höhe der Sulfatdiurese erscheint verhältnismäßig wenig Sulfat, während der nachfolgenden oligurischen Harnabscheidung aber ist die Sulfatelimination groß. Sehen wir uns hierzu einmal den Verlauf einer Sulfatdiurese am eigenen Beispiel genauer an, wie er von E. FREY[33] (1911) analysiert wurde

Versuch 9 Kaninchen weibl, 1350 g; 2,5 g Urethan i v. Blasenkanüle. Harnmengen einer Niere in 5 min, Ablesungen alle 5 min. — Während 10 min vor der Glaubersalzinjektion fand keine Harnabsonderung statt. 10 cm³ 10%iges Na_2SO_4 (Δ — 1,17°) i.v. Danach in 15 min 9,35 cm³ Harn. Nach Abklingen der Sulfat-Glomerulusdiurese (dabei Harn-Δ — 0,74° und — 0,71° bei Serum-Δ — 0,62° und Serumsulfat (enteiweißt) 0,1396%) nunmehr ganz geringe Harnabsonderung (0,2—0,0 cm³ in 5 min) einer Niere: insgesamt 3,05 cm³

diurese (nicht so sehr diejenige der medikamentosen Diuretica, die auch der *Purinreihe angehoren) nimmt also eine Sonderstellung unter den Glomerulus-diuresen ein*, indem hier die O_2-Verbrauchssteigerung fehlt. Oder anders ausgedrückt, die Salzausscheidung und diejenige der Harnfixa *begreifen neben dem* nicht mit Mehrverbrauch von O_2 einhergehenden Filtrationsprozeß noch einen anderen, zweiten Vorgang in sich, der zu einer Sauerstoffverbrauchssteigerung führt. Diese Folgerung läßt sich aus den vorliegenden Versuchsergebnissen ziehen (J. Frey) und dient dazu, einzelne Phasen der Stoffausscheidung näher zu definieren.

Fassen wir das Gesagte in einem Schema zusammen, das nach den Ergebnissen eigener Tierversuche und denen anderer Autoren folgend aufgestellt werden kann (Abb. 6). Die ausgezogene Linie stellt die Filtration, die ohne Sauerstoffmehrverbrauch einhergeht, dar, die gestrichelte eine spezifische Absonderungstätigkeit (Tubuli), die im Gegensatz zur ersten mit einem Sauerstoffmehrverbrauch vergesellschaftet ist. Bei dem mit dem Pfeil markierten Punkt wird ein „Diuretikum" (z. B. Sulfat) i.v. gegeben. Es setzt danach sofort eine starke Harnvermehrung in Form der Glomerulusdiurese ein (1. Phase). Die Sulfatkonzentration ist dabei im Harn — wie die Versuche lehren — gering. Mit der i.v. Sulfatinjektion beginnt aber bereits die 2. Phase der Sulfatausscheidung einzusetzen, die mit Sauerstoffmehrverbrauch verknupft ist. Diese Absonderungsart der Niere bleibt nach dem Abfall der kurzen „Diurese" noch langer bestehen und zeigt sich jetzt in einer starken Zunahme der Sulfatkonzentration *in den jetzt wieder kleinen Harnmengen. — Es soll mit diesem Bild gezeigt werden, daß bei* ansteigender Sulfatdiurese noch kein oder nur sehr gering merklicher Sauerstoffmehrverbrauch gefunden werden kann, während auf der Höhe derselben unter Umständen ein schon deutlicher, wahrend des Abfalls dagegen ein recht hoher Sauerstoffmehrverbrauch vorliegt. Hieraus werden die verschiedenen Resultate und Deutungen der Untersucher verständlich, da *beide Tatigkeiten der Niere — die Filtration ohne Sauerstoffmehrverbrauch* und die „Sekretion" mit Sauerstoffmehrverbrauch — bei der Diurese zeitlich verschoben verlaufen. Die Ausscheidung der anderen Salze oder des Harnstoffs und Zuckers verlaufen im Prinzip *nach dem gleichen Schema. Bei Glomerulusdiuretica der Purin- und Quecksilberreihe dagegen* tritt die 2. Phase mehr in den Hintergrund, weil ihre Ausscheidung mengenmäßig sehr viel geringer ist, obwohl ihre 1. diuretische Phase außerordentlich stark ausgeprägt ist. Eine *Ausnahme von diesem Schema macht mit alleiniger 1. Phase das Kochsalz (siehe auch Kap IX).*

3. Sauerstoffverbrauch bei der Wasserdiurese.

Im Schrifttum liegen unseres Wissens keine Versuchsergebnisse vor, die sich mit dem Sauerstoffverbrauch während einer Wasserdiurese, also derjenigen Harnvermehrung befassen, wie sie nach Wassertrinken auftritt. Dies mag daran liegen, daß eine solche Wasserdiurese sich am narkotisierten Tier nicht erzielen laßt (E. Frey[37]). Bei Volhard[38] findet sich jedoch eine kurze Notiz: „Lichtwitz behauptet ohne Quellenangabe, daß auch eine einfache Wasserdiurese mit stark *gesteigertem Sauerstoffverbrauch einhergeht.*" Aus den fruher schon genannten Versuchen von Starling und Verney[13] und Eichholtz und Starling[14] läßt sich entnehmen, daß zu einer H_2O-Diurese Sauerstoff notwendig ist. Denn das Pumpen-Lungen-Nieren-Praparat mit seinem Wasserdiuresestadium (ohne ausreichend HHH bei ausgeschaltetem Kopf) wird durch Cyankali und damit Blockierung der O_2-Atmung auf eine *Glomerulusdiurese umgeschaltet.* Weiter „bemerkenswert ist die Tatsache, daß Hypophysenhinterlappenhormon den *Gesamtenergieumsatz* in der Niere vermindert" ... (Becher[30]). Diese Feststellung wird unterstrichen durch den Befund von Gremels[39], daß am Herz-Lungen-Nieren-Praparat Hypophysenhinterlappenextrakte den Sauerstoffverbrauch senken. Das Praparat befindet sich — wie gesagt — wegen *Fehlen des* Kopfes in einer Wasserdiurese, die durch HHH auf Konzentration umgestellt wird; sinkt hierbei der *O_2-Verbrauch, so mußte* demnach wahrend der vorausgegangenen Wasserdiurese ein erhöhter O_2-Verbrauch geherrscht haben.

Wegen der ungenügenden Klarung dieser Frage wurde deshalb dem O_2-Verbrauch während einer Wasserdiurese durch Wassertrinken experimentell nach-

gegangen Es konnte ermittelt werden, daß man eine O_2-Verbrauchssteigerung bei der Wasserdiurese annehmen kann (J. FREY):

I. H., männl., 42 Jahre alt. Bestimmung des O_2-Verbrauchs mit der KNIPPINGschen Apparatur. Vor und bald nach Wassertrinken jeweils 1,581 reduz. O_2/10 min. Auf der Höhe der Wasserdiurese (spezifisches Harngewicht 1001, Menge 360 cm^3/30 min) 1,65 bzw. 1,671 O_2/10 min Es ist demnach eine Gesamtumsatzsteigerung bis zu + 6% eingetreten.

Bei der Wasserdiurese kommt es also zu einer Vermehrung des O_2-Verbrauchs des Gesamtorganismus, wie Versuche am Menschen und Analogien aus Tierversuchen zeigen Sie tritt allerdings im Gesamtverbrauch nur wenig in Erscheinung, ist aber doch von gewisser Bedeutung, da der Energieumsatz der Niere $^1/_{12}$ des Gesamtumsatzes des menschlichen Körpers ausmacht (REIN[40]). Inwieweit in dieser nach Wassertrinken festgestellten Umsatzsteigerung, deren Untersuchung natürlich unter strengen Ruhekautelen vorgenommen wurde, noch ein O_2-Mehrverbrauch durch Wasserresorption im Darm und anderes mitenthalten ist, laßt sich hierbei ebensowenig entscheiden, wie es möglich ist, etwa durch intravenöse H_2O-Gabe eine H_2O Diurese zu erzielen, also durch direktes Wasserangebot an die Niere eine Wasserdiurese auszulösen

Es laßt sich jedenfalls sagen, daß auch die Wasserdiurese mit einem Mehrverbrauch von Sauerstoff einhergeht (J FREY)

Wir können nach den Ergebnissen der Untersuchungen der normal und diuretisch absondernden Niere zusammenfassend sagen:

1 Der Sauerstoffverbrauch der Niere ist im Vergleich zu den anderen Körperorganen ein sehr hoher

2 Diuresen, die allein auf einer Gefäßerweiterung der Glomeruli beruhen (Glomerulusdiuresen nach E FREY[15]), gehen ohne Erhöhung des O_2-Verbrauchs einher (NaCl, Coffein), während die Salzausscheidungen (unter Umständen als „Salzdiuresen“) und offensichtlich auch die „Wasserdiuresen“ eine Steigerung des Sauerstoffverbrauchs bedingen.

Es ist allein daraus mit Sicherheit zu folgern, daß bei den Salzdiuresen neben der Gefäßdilatation im Glomerulus, die sich — wie schon auseinandergesetzt — auch bioptisch nachweisen laßt und auch durch Tuscheinjektionen sichtbar wird (E FREY[41]), auch noch ein anderer Ausscheidungsprozeß in der Niere ablaufen muß als der nicht sauerstoffverbrauchende Ultrafiltrationsvorgang der Glomeruli Neben der Schlingenerweiterung, die eine Diurese vom Typ der Glomerulus- oder Salzdiurese zur Folge hat, ist für die Salz- und Harnfixa-Ausscheidung also ein chemischer Mechanismus vorliegend, der in einem zusätzlichen Sauerstoffmehrverbrauch seinen Ausdruck findet. Bei der Wasserdiurese ist jedoch eine Schlingenerweiterung nicht nachweisbar, wie hier vorausgreifend kurz angeführt werden soll, im Gegenteil, bei dieser Diureseart kann man eine weniger gute Füllung der Glomeruli nachweisen (Kap. X). Diese Form der Harnvermehrung besteht demnach allein in einem Vorgang innerhalb der Niere, der von einem Sauerstoffmehrverbrauch begleitet ist. Die Tätigkeit der Glomeruli bedarf aber keiner Energiezufuhr in Form des Sauerstoffs, während die anderen Nierenanteile (mit Sicherheit die Tubuli, möglicherweise auch Markanteile) zu ihrem Arbeitsvorgang Sauerstoff benötigen, indem dann eine Verbrauchssteigerung eintritt, wenn sie eine gesteigerte Leistung aufweisen.

Wir können die Verhältnisse des Sauerstoffverbrauchs der Niere bei verschiedenen Funktionszuständen dahingehend formulieren.

Zusätzlich zu der Feststellung, daß die Glomerulusdiurese (NaCl, Coffein) ohne O_2-Mehrverbrauch und die Salz- und Harnfixaausscheidung mit O_2-Mehrverbrauch einhergeht ebenso wie offensichtlich die Wasserdiuresen, kann nach

diurese (nicht so sehr diejenige der medikamentösen Diuretica, die auch der Purinreihe angehören) nimmt also eine Sonderstellung unter den Glomerulusdiuresen ein, *indem hier die O_2-Verbrauchssteigerung fehlt.* Oder anders ausgedrückt, die Salzausscheidung und diejenige der Harnfixa begreifen neben dem nicht mit Mehrverbrauch von O_2 *einhergehenden Filtrationsprozeß noch einen* anderen, zweiten Vorgang in sich, der zu einer Sauerstoffverbrauchssteigerung führt. Diese Folgerung läßt sich aus den vorliegenden Versuchsergebnissen ziehen (J. FREY) und dient dazu, einzelne Phasen der Stoffausscheidung näher zu definieren.

Fassen wir das Gesagte in einem Schema zusammen, das nach den Ergebnissen eigener Tierversuche und denen anderer Autoren folgend aufgestellt werden kann (Abb. 6). Die ausgezogene Linie stellt die Filtration, die ohne Sauerstoffmehrverbrauch einhergeht, dar, die gestrichelte eine spezifische Absonderungstätigkeit (Tubuli), die im Gegensatz zur ersten mit einem Sauerstoffmehrverbrauch vergesellschaftet ist. Bei dem mit dem Pfeil markierten Punkt *wird ein „Diuretikum" (z. B. Sulfat) i.v. gegeben. Es setzt danach sofort eine starke* Harnvermehrung in Form der Glomerulusdiurese ein (1. Phase). Die Sulfatkonzentration ist dabei im Harn — wie die Versuche lehren — gering. Mit der i.v. Sulfatinjektion beginnt aber bereits die 2. Phase der *Sulfatausscheidung* einzusetzen, die mit Sauerstoffmehrverbrauch verknüpft ist. Diese Absonderungsart der Niere bleibt nach dem Abfall der kurzen „Diurese" noch länger bestehen und zeigt sich jetzt in einer starken Zunahme der Sulfatkonzentration *in den jetzt wieder kleinen Harnmengen. — Es soll mit diesem Bild gezeigt* werden, daß bei ansteigender Sulfatdiurese noch kein oder nur sehr gering merklicher Sauerstoffmehrverbrauch gefunden werden kann, während auf der Höhe derselben unter Umständen ein schon deutlicher, während des Abfalls dagegen ein recht hoher Sauerstoffmehrverbrauch vorliegt. Hieraus werden die verschiedenen Resultate und Deutungen der Untersucher verständlich, *da beide Tätigkeiten der Niere — die Filtration ohne Sauerstoffmehrverbrauch und die* „Sekretion" mit Sauerstoffmehrverbrauch — bei der Diurese zeitlich verschoben verlaufen. Die Ausscheidung der anderen Salze oder des Harnstoffs und Zuckers verlaufen im Prinzip nach dem *gleichen Schema. Bei Glomerulusdiuretica der Purin- und Quecksilberreihe dagegen* tritt die 2. Phase mehr in den Hintergrund, weil ihre Ausscheidung mengenmäßig sehr viel geringer ist, obwohl ihre 1. diuretische Phase außerordentlich stark ausgeprägt ist. Eine Ausnahme von diesem Schema macht mit alleiniger 1. Phase das Kochsalz (siehe auch Kap. IX).

3. Sauerstoffverbrauch bei der Wasserdiurese.

Im Schrifttum liegen unseres Wissens keine Versuchsergebnisse vor, die sich mit dem Sauerstoffverbrauch während *einer Wasserdiurese, also derjenigen Harn*vermehrung befassen, wie sie nach Wassertrinken auftritt. Dies mag daran liegen, *daß eine solche Wasserdiurese sich am narkotisierten Tier nicht erzielen läßt* (E. FREY[37]). Bei VOLHARD[38] findet sich jedoch eine kurze Notiz: „LICHTWITZ behauptet ohne Quellenangabe, daß auch eine einfache Wasserdiurese mit stark gesteigertem Sauerstoffverbrauch einhergeht." Aus den früher schon genannten Versuchen von STARLING und VERNEY[13] und EICHHOLTZ und STARLING[14] läßt sich entnehmen, daß zu einer H_2O-Diurese Sauerstoff notwendig ist. Denn das Pumpen-Lungen-Nieren-Präparat mit seinem Wasserdiuresestadium (ohne ausreichend HHH *bei ausgeschaltetem Kopf) wird durch Cyankali und damit* Blockierung der O_2-Atmung auf eine Glomerulusdiurese umgeschaltet. Weiter „*bemerkenswert ist die Tatsache*, daß Hypophysenhinterlappenhormon den Gesamtenergieumsatz in der Niere vermindert" . . . (BECHER[30]). Diese Feststellung wird unterstrichen durch den Befund von GREMELS[39], daß am Herz-Lungen-Nieren-Präparat Hypophysenhinterlappenextrakte den Sauerstoffverbrauch senken. Das Präparat befindet sich — wie gesagt — wegen Fehlen des Kopfes in einer Wasserdiurese, die durch HHH auf Konzentration umgestellt wird; sinkt hierbei der O_2-Verbrauch, so mußte demnach während der vorausgegangenen Wasserdiurese *ein erhöhter O_2-Verbrauch geherrscht* haben.

Wegen der ungenügenden Klärung dieser Frage wurde deshalb dem O_2-Verbrauch *während einer* Wasserdiurese durch Wassertrinken experimentell nach-

oder allein durch Sekretion von NaCl oder durch beide Vorgänge erreicht werden. Fände lediglich eine Glomerulusfiltration dieses Salzes, die bewiesen werden konnte, und eine Rückresorption von Wasser, die noch zu beweisen wäre, statt, so würde — wenn keine Rückresorption von NaCl stattfände — ein Vergleich der Einengungen des Glomerulusfiltrats mit der Blutkonzentration, aus der der provisorische Harn ja stammt, einen Schluß hierfür erlauben. Oder mit anderen Worten ausgedrückt: wenn das Glomerulusfiltrat z. B. auf die Hälfte eingedickt wird und damit die Gefrierpunktsdepression auf das Doppelte — von 0,58° auf 1,16° — steigt, dann müßte, falls keine Sekretion und Resorption von NaCl in den Tubuli stattfände, der Kochsalzgehalt des provisorischen Harns von 600 mg% auf 1200 mg% im definitiven Harn ansteigen. Überstiege in einem solchen Fall

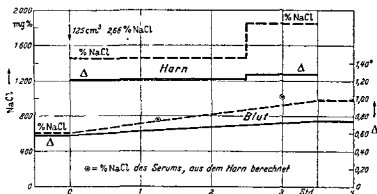


Abb. 8. Orale Eingabe von Kochsalz bei einem kochsalzreichen Tier. Erhöhung der normalen Serumwerte (% NaCl, Δ, li. Abbildungsseite) während des Versuchs (bis zu Werten, die auf der re. Abbildungsseite zu ersehen sind). Berechnung der Serumkochsalzwerte unter der Voraussetzung, daß der Harn ein bis zum Gefrierpunkt des Harnes eingedicktes Glomerulusfiltrat ist. Übereinstimmung der berechneten Werte der Serum-NaCl-Konzentration (⊚) mit der interpolierenden Linie aus den Serumanalysen vor und nach dem Versuch (------). Dieses Ergebnis bedeutet, daß im vorliegenden Versuch weder eine Rückresorption noch Sekretion von Kochsalz in der Niere stattfand (E. FREY).

die Kochsalzkonzentration des definitiven Harns die nach der Eindickung errechnete, so würde das eine Kochsalzsekretion (durch die Tubuluszellen) bedeuten, läge der errechnete Wert höher, der gefundene tiefer, dann würde eine Rückresorption vorliegen. Letzten Fall, nämlich die NaCl-Rückresorption, kann man am besten, wie Versuche von E. FREY[8] ergaben, durch Überladung des Versuchstiers mit NaCl ausschließen. Dies ist in dem zuletzt bildlich dargestellten Versuch (Abb. 8) geschehen, womit der Rückresorptionsfaktor für NaCl ausgeschaltet und ein solcher Vergleich angestellt werden kann.

Berechnet man unter der genannten Voraussetzung, daß der Harn ein bis zum Gefrierpunkt des Harns eingedicktes Glomerulusfiltrat darstellt, die Kochsalzkonzentration des Serums, so ergibt sie sich nach der Formel:

$$\frac{\Delta \text{ Serum}}{\Delta \text{ Harn}} \times \text{mg\% NaCl Harn} = \text{mg\% NaCl Serum}.$$

Für den mitgeteilten Versuch ist das 0,63/1,21 mal 1,46 = 760 mg% NaCl im Serum und 0,72/1,26 mal 1,84 = 1050 mg% NaCl im Serum. Die Gegenüberstellung dieser errechneten Werte (in der Abb. 9 als Kreise dargestellt) mit den interpolierten Δ- und NaCl-Werten des Blutes ergibt eine erstaunlich gute Übereinstimmung (wobei die kleinen Abweichungen einmal auf dem Donnan-Gleichgewicht, zum zweiten auf der verschiedenen Dissoziation für NaCl beruhen). Dies

Die der Niere aufgezwungenen Glomerulusdiuresen, z. B. durch Purinkörper (Coffein, Diuretin usw.), fördern als definitiven Harn ebenfalls ein wenig verändertes Glomerulusfiltrat, weshalb auf diese Weise der Organismus vornehmlich viel Wasser und Kochsalz verliert, was oft im Sinne der Therapie liegt. Durch wiederholte große Gaben von Diuretin z. B. kann man experimentell beim Tier eine Hypochlor- und Hypohydrämie erzeugen (KERPEL-FRONIUS und BUTLER[3], eigene Tierversuche gemeinsam mit WALTERSPIEL). Aber auch Salz- und Harnfixadiuresen können allein durch ihren diuretischen Effekt (in Form von Glomerulusdiuresen mit Filtrierung großer Plasmamengen als 1. Phase) zu einer hochgradigen Kochsalzelimination mit Abnahme der Serumkochsalzkonzentration führen, wie BECHER[4] an der Nitratdiurese gezeigt hat, während in der 2. Phase, die mit O_2-Mehrverbrauch einhergeht, nur das Diureticum, nicht das Kochsalz, in größerer Menge ausgeschieden wird (E. FREY[5]).

Ist der Körper also an kochsalzhaltigem Wasser (Ödem) angereichert, so wird dieses nach Besserung der Blutzirkulationsverhältnisse (Rekompensation einer hydropischen Herzinsuffizienz durch Digitalis) in Form einer NaCl-Diurese, nicht einer solchen vom Typ der Wasserdiurese, mit allen Charakteristica ausgeschieden, die für diese Diureseart aus dem Experiment bekannt sind (Kap. V, 2). Daß Digitalis auch extrakardial angreift, haben VEIL und HEILMEYER[6] gezeigt, und daß es die renale Durchblutung beeinflußt, wurde bereits erwähnt (Kap. II); dies sind aber untergeordnete Bedingungen für die Harnflut bei Ödemausschwemmung; der Schwerpunkt der Digitaliswirkung liegt hier in dem Anbieten der Ödemflüssigkeit an die Niere. Es kann also unter krankhaften Bedingungen diese besondere Form einer Diurese, die Kochsalzdiurese, vorkommen.

Umgekehrt gibt die Niere, wie wir auseinandergesetzt haben (Kap. V, 2), bei Belastungen des Organismus mit Kochsalz ohne gleichzeitige Gabe der zur Salzausscheidung notwendigen Wassermengen die Regulation des Wasserbestandes auf und ultrafiltriert nun große Mengen von Plasma, verarmt also zwecks NaCl-Ausscheidung stark an Wasser, wodurch eine Polydipsie entsteht, im Gegensatz zur Ausscheidung anderer Harnfixa, die keine deutlich vermehrte Wasseraufnahme zur Folge haben (siehe auch JANSSEN[7]). Auch die Purinkörperdiurese führt zu Durst. Dieser bedeutsame Unterschied der Kochsalzdiurese oder besser Kochsalzausscheidungsart von derjenigen der anderen Harnfixa, der uns schon im Kap. VIII, 2 beschäftigte und der die NaCl-Ausscheidung besonders heraushebt, soll noch des näheren mit experimentellen Befunden erläutert werden.

Gibt man bei einem kochsalzreichen Tier (1050 g Kaninchengewicht) noch zusätzlich eine hypertonische NaCl-Lösung in den Magen (z. B. *Versuch Nr. 10 der Versuchsreihe von* E. FREY[5], S. 485/486) in Form von 125 cm³ 2,66%igem NaCl, so lassen sich folgende NaCl-Konzentrationen in Blut und Harn, sowie Gefrierpunktsdepressionen in beiden Flüssigkeitsarten feststellen, wie Abb. 8 zeigt. Die oberen beiden Kurven stellen die Harnanalysen, die unteren beiden die des Blutes dar (dicke Kurven analysierte, dünne Kurven interpolierte Werte). Durch die gastrale *Kochsalzaufnahme stiegen die Werte des Serums für Kochsalzkonzentration* und Gefrierpunktsdepression an (Vergleich des li. mit dem re. Teil der Blutwerte: für NaCl von 600 auf 975 mg%, für Delta von 0,58 auf 0,73° gestiegen).

Daß das Kochsalz durch Glomerulusfiltration zur Abscheidung kommt, wurde durch die *vorausgehend* geschilderten Versuchsergebnisse in mancherlei Variationen der Experimente und Beobachtungen bewiesen. Es fragt sich nun, ob — *wie wir es bei* den anderen Salzdiuresen (Nitrat, Jodid, auch Harnstoff usw.) nachweisen konnten — nun auch für das Kochsalz ein zusätzlicher Ausscheidungsmodus *angenommen* werden muß (nämlich die 2. Phase) oder ob sich die Elimination des Kochsalzes hierin von der der anderen Harnfixa unterscheidet. Die *Konzentration* (mg%) des Kochsalzes im definitiven Harn könnte einmal allein durch Eindickung des provisorischen Harns (also Rückresorption von Wasser)

oder allein durch Sekretion von NaCl oder durch beide Vorgänge erreicht werden. Fände lediglich eine Glomerulusfiltration dieses Salzes, die bewiesen werden konnte, und eine Rückresorption von Wasser, die noch zu beweisen wäre, statt, so würde — wenn keine Rückresorption von NaCl stattfände — ein Vergleich der Einengungen des Glomerulusfiltrats mit der Blutkonzentration, aus der der provisorische Harn ja stammt, einen Schluß hierfür erlauben. Oder mit anderen Worten ausgedrückt: wenn das Glomerulusfiltrat z. B. auf die Hälfte eingedickt wird und damit die Gefrierpunktsdepression auf das Doppelte — von 0,58° auf 1,16° — steigt, dann müßte, falls keine Sekretion und Resorption von NaCl in den Tubuli stattfände, der Kochsalzgehalt des provisorischen Harns von 600 mg% auf 1200 mg% im definitiven Harn ansteigen. Überstiege in einem solchen Fall

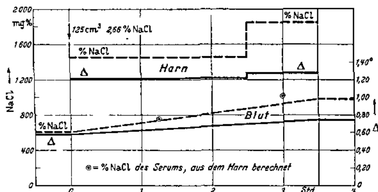


Abb. 8. Orale Eingabe von Kochsalz bei einem kochsalzreichen Tier. Erhöhung der normalen Serumwerte (% NaCl, l. li. Abbildungsseite) während des Versuchs (bis zu Werten, die auf der re. Abbildungsseite zu ersehen sind). Berechnung der Serumkochsalzwerte unter der Voraussetzung, daß der Harn ein bis zum Gefrierpunkt des Harnes eingedicktes Glomerulusfiltrat ist. Übereinstimmung der berechneten Werte der Serum-NaCl-Konzentration (⊙) mit der interpolierenden Linie aus den Serumanalysen vor und nach dem Versuch (------). Dieses Ergebnis bedeutet, daß im vorliegenden Versuch weder eine Rückresorption noch Sekretion von Kochsalz in der Niere stattfand (E. FREY).

die Kochsalzkonzentration des definitiven Harns die nach der Eindickung errechnete, so würde das eine Kochsalzsekretion (durch die Tubuluszellen) bedeuten; läge der errechnete Wert höher, der gefundene tiefer, dann würde eine Rückresorption vorliegen. Letzten Fall, nämlich die NaCl-Rückresorption, kann man am besten, wie Versuche von E. FREY[3] ergaben, durch Überladung des Versuchstiers mit NaCl ausschließen. Dies ist in dem zuletzt bildlich dargestellten Versuch (Abb. 8) geschehen, womit der Rückresorptionsfaktor für NaCl ausgeschaltet und ein solcher Vergleich angestellt werden kann.

Berechnet man unter der genannten Voraussetzung, daß der Harn ein bis zum Gefrierpunkt des Harns eingedicktes Glomerulusfiltrat darstellt, die Kochsalzkonzentration des Serums, so ergibt sie sich nach der Formel

$$\frac{\Delta \text{ Serum}}{\Delta \text{ Harn}} \times \text{mg\% NaCl Harn} = \text{mg\% NaCl Serum}$$

Für den mitgeteilten Versuch ist das 0,63/1,21 mal 1,46 = 760 mg% NaCl im Serum und 0,72/1,26 mal 1,84 = 1050 mg% NaCl im Serum. Die Gegenüberstellung dieser errechneten Werte (in der Abb. 9 als Kreise dargestellt) mit den interpolierten Δ- und NaCl-Werten des Blutes ergibt eine erstaunlich gute Übereinstimmung (wobei die kleinen Abweichungen einmal auf dem Donnan-Gleichgewicht, zum zweiten auf der verschiedenen Dissoziation für NaCl beruhen). Dies

ist nun der Beweis dafür, daß in den Tubuli eine Ausscheidung von NaCl zum provisorischen Harn nicht stattfindet. Macht man den gleichen Versuch und die gleichen Berechnungen bei einem nicht mit Kochsalz angereicherten Tier, so findet man, daß der nach der umgekehrten Berechnung erhaltene Harnkochsalzwert in der Errechnung höher liegt als der tatsächlich durch die Analyse gefundene des definitiven Harns. Das heißt aber, daß in diesem Fall eine Rückresorption von Kochsalz eingetreten ist. Hindert man also durch besondere Versuchsbedingungen (Kochsalzreichtum des Versuchstiers) die Rückresorption von NaCl in den Tubuli, so wird der Harn niemals durch zusatzliche Tubulusausscheidung kochsalzreicher gefunden. Zahlreiche gleichartige Versuche mit verschiedenen Variationen ergaben dasselbe Resultat. Es kann also demnach gesagt

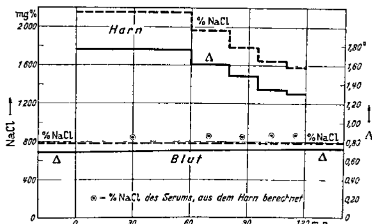


Abb. 9 demonstriert ebenfalls wie Abb. 8 (siehe dort Erklarung), daß das Kochsalz nur durch Filtration, nicht durch Sekretion in der Niere zur Ausscheidung gelangt (E. FREY).

werden (E. FREY[8] [1911], S. 487): „Es ergeben also die Versuche, daß sich durch Eingeben einer hypertonischen Kochsalzlosung in den Magen fur längere oder kurzere Zeit eine maximale Kochsalzausscheidung erreichen laßt, daran kenntlich, daß die Zahl für die Kochsalzprozente im Harn höher liegt als die Zahl fur die Grade der Gefrierpunktserniedrigung desselben Harns. Zu dieser Zeit ist der Harn sowohl hinsichtlich seiner Gefrierpunktserniedrigung wie mit Rucksicht auf seinen Kochsalzgehalt ein in gleichem Ausmaß eingeengtes Blutfiltrat, oder mit anderen Worten: *die Einengung des Harns, nach dem Δ berechnet, entspricht der Einengung nach dem Kochsalzgehalt.* Dies zeigt sich am besten durch Vergleich des Kochsalzgehaltes des Serums mit dem aus dem Harn errechneten Kochsalzgehalt des Blutfiltrats; beide stimmen überein." Es kann also der Schluß gezogen werden, daß *Kochsalz nur durch Filtration, nicht durch Sekretion in der gesunden Niere ausgeschieden wird.* Dabei besteht ebenfalls der Vorgang der Rückresorption. Ein solches gesetzmäßiges Verhalten kann keinesfalls in so vielen Fallen zufällig vorgetäuscht sein. Hindert man experimentell die NaCl-Rückresorption in den Tubuli (Kochsalzreichtum der Tiere), so steigt die NaCl-Konzentration des Harns niemals über einen Wert, der einer Einengung des provisorischen Harns nach seiner Gesamtkonzentration (Δ) durch Wasserrückresorption entspricht.

Eine weitere Abb. 9 (Vers. Nr. 17, S. 497/498[8]) eines anderen Versuchs sei angeführt, bei dem durch Einbinden einer Blasenkanüle kürzer hintereinander liegende Harnanalysen möglich waren. Er zeigt die gleichen vorher beschriebenen Verhältnisse (Kaninchen männl., 1600 g; 150 cm³ 3%iges NaCl 1¾ Std vor der ersten Harnmengenbestimmung in den Magen.

I.v. Urethannarkose, Blasenkanule. Ablesen des Harns alle 5 min). Auch hier ergibt sich wieder, daß „die Anreicherung des Harns an Kochsalz nur durch Wasserverlust durch Ruckresorption in den Harnkanälchen aus dem Glomerulusfiltrat vor sich geht" (E. FREY[8] (1911)).

Daß bei den mitgeteilten Versuchen die aus dem Harn berechneten Serumwerte des Kochsalzes fast durchweg etwas höher gefunden wurden (in 16 Versuchen 106%), wie es auch aus den mitgeteilten Abb. 8 u. 9 ersichtlich ist, liegt an der verschiedenen Dissoziation der Salze in verschieden konzentrierten Lösungen und am DONNAN-Gleichgewicht (siehe dazu E. FREY[8], S. 503/504); es wird auf die entsprechenden Ausführungen und Zusammenstellungen der Originalarbeit verwiesen.

Zusammengefaßt konnen wir demnach die Ausscheidung von Kochsalz als eine Besonderheit im Vergleich zu derjenigen anderer Salze und Harnfixa hervorheben, und zwar laßt sich experimentell beweisen, daß das Kochsalz lediglich mittels eines Filtrationsprozesses durch die Nieren ausgeschieden wird Dies wird geschlossen — im Vergleich zu dem gegenteiligen Verhalten anderer Salze und Harnfixa — aus dem fehlenden Sauerstoffmehrverbrauch, der starken Wasserverarmung des Organismus und vor allem dem Versuchsergebnis, daß beim sehr kochsalzreichen Versuchstier der Harn hinsichtlich seines Kochsalzgehaltes ein bis hochstens zum Δ des Harns eingeengtes Blutfiltrat darstellt. Dagegen findet unter normalen Bedingungen immer eine Ruckresorption von Kochsalz statt. Der *Ausscheidungsmodus fur NaCl ist* — im Gegensatz zu den anderen harnpflichtigen Stoffen — aber lediglich *ein Filtrationsvorgang.*

Literatur.

[1] BECKMANN Dtsch. Arch. klin Med. 135, 39 (1921). — [2] GOLLWITZER-MEIER: Biochem. Z 160, 433 (1925) — [3] KERPEL-FRONIUS u. BUTLER: Z. exper. Med 61, 157 (1935) — [4] BECHER Klin Wschr. 1926 II, 1229 — [5] FREY, E. Pflugers Arch. 139, 512 (1911). — [6] VEIL u HEILMEYER Dtsch Arch. klin. Med 147 22 (1925). — [7] JANSSEN: Arch. exper. Path u Pharmakol 181, 126 (1936). — [8] FREY, E Pflugers Arch. 139, 465 (1911) — [9] FREY, E.: Dtsch med Wschr. 1911 II, Nr. 23.

X. Blutverteilung innerhalb der Niere.

Wir haben Funktionszustande der Niere kennengelernt, die mit oder auch ohne merkliche Änderungen der Gesamtdurchblutung des Organs einhergehen konnen, wie es andererseits Durchblutungsvariationen des Organpaars gibt, die ohne Wechsel der Harnmenge verlaufen (z B M SCHNEIDER und Mitarbeiter[1]). Weiter sind wir des öfteren bereits auf besondere, funktionell bedingte intrarenale Durchblutungsanderungen gestoßen, Gefäßweitenumstellungen bei bestimmten Harnabsonderungszustanden, z B auf eine Schlingenerweiterung bei Salzdiuresen. Es ist daher von großer Wichtigkeit, einerseits festzustellen, welche Vorstellungen von der Anordnung der Nierencapillaren vorliegen, andererseits zu untersuchen, ob es Moglichkeiten gibt, daß das Blut bei wechselnden Funktionen einen wechselnden Weg durch die Niere nehmen kann, und schließlich zu prufen, ob es Blutverlagerungen innerhalb der Niere gibt, die fur die Funktionszustande bezeichnend sind.

Es ist beabsichtigt, das Schwergewicht der genannten Untersuchungen auf die normale Nierenfunktion oder — anders ausgedrückt — auf die unter üblichen Lebensbedingungen vorkommenden Harnabsonderungszustände zu legen. Der Rahmen unserer Darstellung wurde verlassen werden, wenn wir auf Prufungen von Stoffen im einzelnen eingingen, die mit der Harnbereitung an sich nichts zu tun haben, sondern lediglich pharmakologisches Interesse beanspruchen; wir verstehen hierunter z. B Adrenalin, Sympathicolytica, Azetylcholin, Atropin und andere Stoffe Vielmehr werden wir vor allem untersuchen, wie sich die Durchblutung einzelner Nierengefäßprovinzen bei der wasserausscheidenden und wassereinsparenden Funktion der Niere, bei der Elimination von harnpflichtigen Stoffen und bei Diuresearten verhalt, die als sogenannte Glomerulusdiuresen bezeichnet werden.

ist nun der Beweis dafür, daß in den T
provisorischen Harn nicht stattfindet. N
gleichen Berechnungen bei einem nich
findet man, daß der nach der umgekehr
wert in der Errechnung höher liegt al
fundene des definitiven Harns. Das he
resorption von Kochsalz eingetreten ist
suchsbedingungen (Kochsalzreichtum d
NaCl in den Tubuli so wird der Harn
scheidung kochsalzreicher gefunden. Z
schiedenen Variationen ergaben dasselb

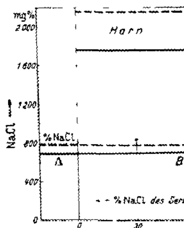


Abb. 9 demonstriert ebenfalls wie Abb. 8 (siehe dort
durch Sekretion in der Niere z

werden (E. FREY[3] [1911] S. 487). Es
Eingeben einer hypertonischen Kochs
kürzere Zeit eine maximale Kochsalzk
lich, daß die Zahl für die Kochsalzpro
die Grade der Gefrierpunktserniedrigu
Harn sowohl hinsichtlich seiner Gefr
auf seinen Kochsalzgehalt ein in gleic
mit anderen Worten. *Die Einengung d*
der Einengung nach dem Kochsalzgehalt
des Kochsalzgehaltes des Serums mit
gehalt des Blutfiltrats, beide stimmen
werden, daß *Kochsalz nur durch Filtra*
Niere ausgeschieden wird. Dabei besteht

l v. Urethannarkose, Blasenkanule. Ablesen des Harns alle 5 min). Auch hier ergibt sich wieder, daß „die Anreicherung des Harns an Kochsalz nur durch Wasserverlust durch Ruckresorption in den Harnkanälchen aus dem Glomerulusfiltrat vor sich geht" (E. FREY[9] (1911)).

Daß bei den mitgeteilten Versuchen die aus dem Harn berechneten Serumwerte des Kochsalzes fast durchweg etwas höher gefunden wurden (in 16 Versuchen 106%), wie es auch aus den mitgeteilten Abb 8 u. 9 ersichtlich ist, liegt an der verschiedenen Dissoziation der Salze in verschieden konzentrierten Lösungen und am DONNAN-Gleichgewicht (siehe dazu E. FREY[8], S 503/504); es wird auf die entsprechenden Ausführungen und Zusammenstellungen der Originalarbeit verwiesen.

Zusammengefaßt können wir demnach die Ausscheidung von Kochsalz als eine Besonderheit im Vergleich zu derjenigen anderer Salze und Harnfixa hervorheben, und zwar läßt sich experimentell beweisen, daß das Kochsalz lediglich mittels eines Filtrationsprozesses durch die Nieren ausgeschieden wird. Dies wird geschlossen — im Vergleich zu dem gegenteiligen Verhalten anderer Salze und Harnfixa — aus dem fehlenden Sauerstoffmehrverbrauch, der starken Wasserverarmung des Organismus und vor allem dem Versuchsergebnis, daß beim sehr kochsalzreichen Versuchstier der Harn hinsichtlich seines Kochsalzgehaltes ein bis höchstens zum Δ des Harns eingeengtes Blutfiltrat darstellt. Dagegen findet unter normalen Bedingungen immer eine Rückresorption von Kochsalz statt. Der *Ausscheidungsmodus für NaCl ist* — im Gegensatz zu den anderen harnpflichtigen Stoffen — aber lediglich *ein Filtrationsvorgang.*

Literatur.

[1] BECKMANN Dtsch. Arch klin Med. 135, 39 (1921). — [2] GOLLWITZER-MEIER: Biochem. Z 160, 433 (1925) — [3] KEFFEL-FRONIUS u. BUTLER: Z exper. Med. 61, 157 (1935). — [4] BECHER Klin. Wschr 1926 II. 1229 — [5] FREY, E., Pflügers Arch. 139, 512 (1911) — [6] VEIL u HEILMEYER Dtsch. Arch. klin Med. 147, 22 (1925). — [7] JANSSEN: Arch. exper. Path u Pharmakol 181, 126 (1936). — [8] FREY, E., Pflügers Arch. 139, 465 (1911) — [9] FREY, E.: Dtsch med Wschr 1911 II, Nr. 23.

X. Blutverteilung innerhalb der Niere.

Wir haben Funktionszustände der Niere kennengelernt, die mit oder auch ohne merkliche Änderungen der Gesamtdurchblutung des Organs einhergehen können, wie es andererseits Durchblutungsvariationen des Organpaars gibt, die ohne Wechsel der Harnmenge verlaufen (z. B M SCHNEIDER und Mitarbeiter[1]). Weiter sind wir des öfteren bereits auf besondere, funktionell bedingte intrarenale Durchblutungsänderungen gestoßen, Gefäßweitenumstellungen bei bestimmten Harnabsonderungszuständen, z. B auf eine Schlingenerweiterung bei Salzdiuresen. Es ist daher von großer Wichtigkeit, einerseits festzustellen, welche Vorstellungen von der Anordnung der Nierencapillaren vorliegen, andererseits zu untersuchen, ob es Möglichkeiten gibt, daß das Blut bei wechselnden Funktionen einen wechselnden Weg durch die Niere nehmen kann, und schließlich zu prüfen, ob es Blutverlagerungen innerhalb der Niere gibt, die für die Funktionszustände bezeichnend sind.

Es ist beabsichtigt, das Schwergewicht der genannten Untersuchungen auf die normale Nierenfunktion oder — anders ausgedrückt — auf die unter üblichen Lebensbedingungen vorkommenden Harnabsonderungszustände zu legen Der Rahmen unserer Darstellung würde verlassen werden, wenn wir auf Prüfungen von Stoffen im einzelnen eingingen, die mit der Harnbereitung an sich nichts zu tun haben, sondern lediglich pharmakologisches Interesse beanspruchen; wir verstehen hierunter z B. Adrenalin, Sympathicolytica, Azetylcholin, Atropin und andere Stoffe Vielmehr werden wir vor allem untersuchen, wie sich die Durchblutung einzelner Nierengefäßprovinzen bei der wasserausscheidenden und wassereinsparenden Funktion der Niere, bei der Elimination von harnpflichtigen Stoffen und bei Diuresearten verhält, die als sogenannte Glomerulusdiuresen bezeichnet werden

1. Anatomischer Überblick.

Werfen wir einen Blick auf die Anordnung der Gefäße und ihre Beziehung zu dem harnbereitenden System der Niere, so ist die ausgezeichnete Übersicht von v. MÖLLENDORFF[2] am besten geeignet, eine Vorstellung hiervon zu gewinnen.

v. MÖLLENDORFF faßt als Niereneinheit ein System von Gefäßen einschließlich ihrer Nephrone und Sammelrohren zusammen, das in der Rinde von einer Arteria lobularis (*A. corticalis radiata, fälschlicherweise interlobularis*) *als Achse einerseits, im Mark vom arteriellen* Anteil eines Gefäßbündels andererseits gespeist wird. Abb. 10 legt von der Richtigkeit dieser Anschauung Zeugnis ab. Aus der nierenoberflächenwärts ziehenden Lobulararterie (begleitet von einer entsprechenden Vene) entspringen mit kleinen Nebenästen die Glomeruli, deren an das Malpighische Körperchen meist kapselwärts anschließende Konvolute (Tubuli I u. II) sich um die *A. lobularis anordnen*, während ihre zugehörigen Schleifen sich in den Lücken dieser säulenförmig *gestalteten Rindeneinheiten* (*Gefäß*paar und Konvolute) befinden und die sogenannten Markstrahlen bilden. Diese enthalten nur solche HENLEschen Schleifen, die neben einem *lediglich nur sehr kurzen dünnen Teil* von dem gestreckten Teil des 1. Hauptstücks und dem gestreckten Teil des Mittelstücks (2. Hauptstück) gebildet werden; die Wandzellen der gestreckten Teile *der beiden Hauptstücke* weisen untereinander und mit denen ihrer gewundenen Teile eine gewisse Ähnlichkeit auf. An der Peripherie der Markstrahlen liegen die Sammelrohre und damit auch an der Außenseite der Rindeneinheit, die aus Gefäßpaar und Konvoluten besteht. Dieser *in der Rinde gelegenen Einheit* entspricht im Mark eine ähnliche: „Die Achse der Gefäßeinheit ist nunmehr je ein Gefäßbüschel, ein solches wird offenbar — bestimmt läßt sich dies nicht sagen — von Vasa efferentia gebildet, die sämtlich zu dem Gebiet einer A. lobularis gehören. Dann folgen *die zu den Nephronen derselben* Gefäßeinheit *gehörenden* Sammelrohre — durchschnittlich je 2—3 aus jedem der die Gefäßeinheit umgrenzenden Markstrahlen —, so daß etwa 10—12 Außenzonenrohre je ein Gefäßbüschel umstellen. Außen von den Sammelrohren liegen ebenfalls noch Schleifenteile, die . . . *aus dem Markstrahl her*abgekommen sind. Die Zahl dieser Schleifen nimmt gegen die Innenzone hin mehr und mehr ab" (v. MÖLLENDORFF[2](2), S. 256). *Wir haben versucht, nach der Darstellung dieses Autors und* unseren eigenen Beobachtungen (J. FREY) den eben vorgenommenen anatomischen Überblick *in Abb. 11 zu* verdeutlichen, da für die Auseinandersetzung späterer Befunde die Kenntnis der „Architektur der *Niere*" (v. MÖLLENDORFF) wichtig ist.



Abb. 10. Die *Niereneinheit* nach v. MÖLLENDORFF besteht aus der A. lobularis (Rinde) *einerseits und dem Gefäßbündel* (Mark) andererseits als dem System der Gefäße und aus den jeweils zugehörigen Konvoluten, Schleifen und Sammelrohren *als dem System* der Nephrone. — Man sieht an dem tuschegefüllten Nierenpräparat (Kanin.) die aus der A. arcuata entspringende glomerulustragende A. lobularis kapselwärts ziehen, re. neben dieser A. lobularis ist ein Markstrahl der Rinde geschnitten. Aus der *Basis der gleichen A. lobularis bzw. ihrer* A. arcuata entspringen markwärts ziehende Art. afferentes, die postglomerulär als *Art. efferentes* die arteriellen *Gefäße des* Gefäßbündels bilden. — Die Tuscheinjektion erfolgte derart, daß sich nur die Arterien bis zu den Capillaren darstellten, wobei die Übersicht infolge der fehlenden Überdeckung durch die Venen erleichtert wird (J. FREY).

Es sind hier noch einige Ergänzungen notwendig, die die Anordnung der Capillaren von Rinde und Mark betreffen. Im Rindenbezirk findet sich ein peritubuläres Capillarnetzwerk, das aus rundmaschigen *Gefäßen (um die Konvolute der Tubuli contorti I u. II)* und im Markstrahl aus längsmaschigen (um die Schleifen aus den rindenwärts gelegenen Nierenkörperchen)

besteht. Nach der üblichen Anschauung wird dieses Capillarnetz von Blut aus den Vasa efferentia der corticalen Glomeruli der äußeren Zweidrittel der Rinde gespeist. Die Ansicht der älteren Autoren (siehe bei v. MÖLLENDORFF[3] (2), S. 120), sowie neuesten Untersucher (TRUETA, BARCLAY, DANIEL, FRANKLIN und PRICHARD[4], S. 161/163) geht dahin, daß sich das Blut, aus dem Glomerulus kommend, vornehmlich zuerst in die langmaschigen Mark-

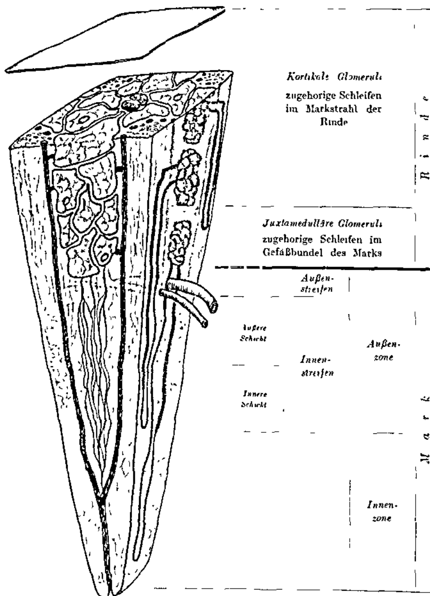


Abb. 11. *Vasculo-nephronische Einheit der Niere* (unter Benutzung des v. MÖLLENDORFFschen Schemas, Lehrb. d. Histologie, S. 346. Jena 1933). PETERSsche Einteilung des Marks in Zonen und Streifen (J. FREY).

1. Anatomischer Überblick.

Werfen wir einen Blick auf die Anordnung der Gefäße und ihre Beziehung zu dem harnbereitenden System der Niere, so ist die ausgezeichnete Übersicht von v. MÖLLENDORFF[2] am besten geeignet, eine Vorstellung hiervon zu gewinnen.

v. MÖLLENDORFF faßt als Niereneinheit ein System von Gefäßen einschließlich ihrer Nephrone und Sammelrohren zusammen, das in der Rinde von einer Arteria lobularis (A. corticalis radiata, falschlicherweise interlobularis) als Achse einerseits, im Mark vom arteriellen Anteil eines Gefäßbündels andererseits gespeist wird. Abb. 10 legt von der Richtigkeit dieser *Anschauung Zeugnis* ab. Aus der nierenoberflachenwärts ziehenden Lobulararterie (begleitet von einer entsprechenden Vene) entspringen mit kleinen Nebenästen die Glomeruli, deren an das Malpighische Korperchen meist kapselwärts anschließende Konvolute (Tubuli I u. II) sich um die A. lobularis anordnen, während ihre zugehörigen Schleifen sich in den Lücken dieser säulenförmig gestalteten Rindeneinheiten (Gefäßpaar und Konvolute) befinden und die sogenannten Markstrahlen bilden. Diese enthalten nur solche HENLEschen Schleifen, die neben einem lediglich nur sehr kurzen dünnen Teil von dem gestreckten Teil des 1. Hauptstücks und dem gestreckten Teil des Mittelstücks (2. Hauptstück) gebildet werden; die Wandzellen der gestreckten Teile der beiden Hauptstücke weisen untereinander und mit denen ihrer gewundenen Teile eine gewisse Ähnlichkeit auf. An der Peripherie der Markstrahlen liegen die Sammelrohre und damit auch an der Außenseite der Rindeneinheit, die aus Gefäßpaar und Konvoluten besteht. Dieser in der Rinde gelegenen Einheit entspricht im Mark eine ähnliche: „Die Achse der Gefäßeinheit ist nunmehr je ein Gefäßbüschel, ein solches wird offenbar — bestimmt läßt sich dies nicht sagen — von Vasa efferentia gebildet, die sämtlich zu dem Gebiet einer A. lobularis gehören. Dann folgen die zu den Nephronen derselben Gefäßeinheit gehorenden Sammelrohre — durchschnittlich je 2—3 aus jedem der die Gefäßeinheit umgrenzenden Markstrahlen —, so daß etwa 10—12 Außenzonenrohre je ein Gefäßbüschel umstellen. Außen von den Sammelrohren liegen ebenfalls noch Schleifenteile, die ... aus dem Markstrahl herabgekommen sind. Die Zahl dieser Schleifen nimmt gegen die Innenzone hin mehr und mehr ab" (v. MÖLLENDORFF[2](2), S. 256). Wir haben versucht, nach der Darstellung dieses Autors und unseren eigenen Beobachtungen (J. FREY) den eben vorgenommenen anatomischen Überblick in Abb. 11 zu verdeutlichen, da fur die Auseinandersetzung späterer Befunde die Kenntnis der „Architektur der Niere" (v. MÖLLENDORFF) wichtig ist.



Abb. 10. Die *Niereneinheit* nach v. MÖLLENDORFF besteht aus der A. lobularis (Rinde) einerseits und dem Gefäßbündel (Mark) andererseits als dem System der Gefäße und aus den jeweils zugehörigen Konvoluten, Schleifen und Sammelröhren als dem System der Nephrone. — Man sieht an dem tuschegefüllten Nierenpräparat (Kanin.) die aus der A. arcuata entspringende glomerulustragende A. lobularis kapselwärts ziehen; re. neben dieser A. lobularis ist ein Markstrahl der Rinde geschnitten. Aus der Basis der gleichen A. lobularis bzw. ihrer A. arcuata entspringen markwärts ziehende Art. afferentes, die postglomerulär als Art. efferentes die arteriellen Gefäße des Gefäßbündels bilden. — Die Tuscheinjektion erfolgte derart, daß sich nur die Arterien bis zu den Capillaren darstellten, wobei die Übersicht infolge der fehlenden Überdeckung durch die Venen erleichtert wird (J. FREY).

Es sind hier noch einige Ergänzungen notwendig, die die Anordnung der Capillaren von Rinde und Mark betreffen. Im Rindenbezirk findet sich ein peritubuläres Capillarnetzwerk, das aus rundmaschigen Gefäßen (um die Konvolute der Tubuli contorti I u. II) und im Markstrahl aus längsmaschigen (um die Schleifen aus den rindenwärts gelegenen Nierenkörperchen)

besteht. Nach der üblichen Anschauung wird dieses Capillarnetz von Blut aus den Vasa efferentia der corticalen Glomeruli der äußeren Zweidrittel der Rinde gespeist. Die Ansicht der älteren Autoren (siehe bei v. MÖLLENDORFF[2] (2), S. 120), sowie neuesten Untersucher (TRUETA, BARCLAY, DANIEL, FRANKLIN und PRICHARD[4], S. 161 163) geht dahin, daß sich das Blut, aus dem Glomerulus kommend, vornehmlich zuerst in die langmaschigen Mark-

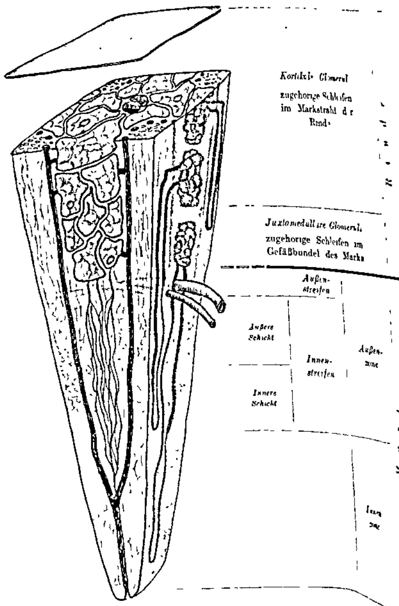


Abb. 11. *Vasculo-nephronische Einheit der Niere* (unter Benutzung des v. MÖLLENDORFF … d. Histologie, S. 346. Jena 1933). PETERsche Einteilung des Marks in Zonen …

im Außenstreifen des Marks zustande gekommen, so ist auch bei der Benzidindarstellung der Glomerulus geringer geschwärzt als bei weniger charakteristischem Gefäßverhalten, wo er bei Lupenvergrößerung als dunkler Punkt sich abhebt.

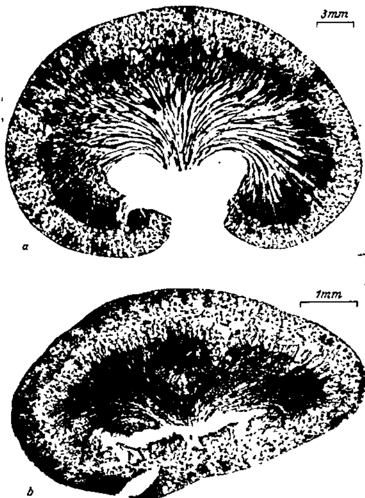


Abb 15. a Kaninchen Nr 40, 3000 g Am Vorabend 150 cm³ H_2O oral, am Versuchstag (29. 2. 36) morgens nochmals 150 cm³ H_2O mit Schlauch in den Magen Danach Auftreten einer Wasserdiurese mit Harn-Δ von —0,14 bis 0,17°. 2 Std nach oraler Wassereingabe Novocainanästhesie am Hals und Einbinden einer Carotiskanüle, Tuscheinfusion und Herausnahme der Nieren. — b Maus Nr 119/1, mit Sonde 2 cm³ H_2O in den Magen. Benzidinfärbung — Man erkennt auf beiden Bildern (a u b) die Blutfülle des Außenstreifens der Außenzone des Marks infolge einer *Wasserdiurese* (im Gegensatz zur Blutarmut dieses Capillarbereichs bei Harnkonzentration in Abb 14), die übrigen Gefäßreaktionen bei dieser Art der Harnbereitung sind im Text beschrieben (E. und J. Frey).

Am auffälligsten ist bei der Wasserdiurese die Gefäßdarstellung in der Außenzone des Marks, was sich einheitlich bei Tusche- und Benzidinuntersuchungen abzeichnet: die Grenze zwischen Innen- und Außenstreifen dieser Zone ist nicht, wie bei der konzentrierenden Niere, scharf abgesetzt, sondern verwaschen. Dies kommt besonders deutlich auf dem linken Bild der Abb. 15 heraus. Eine Reihe annähernd gleichlanger, gut gefüllter und auch dilatierter Gefäße stößt von dem

Innenstreifen aus in den Außenstreifen der Außenzone des Marks bis zur Mark-Rindengrenze vor. Diese Gefäße zeigen einen undulierenden Verlauf und stelle nicht, wie die Durchmusterung der Präparate mit stärkerer Vergrößerung zeig *eine rindenwärts gerichtete Fortsetzung der Gefäßbündel des Innenstreifens* da Vielmehr finden sich dilatierte Artt. efferentiae der tiefsitzenden Glomeruli, d gut gefüllt erscheinen, sowie ein langsmaschiges Netz von Gefäßen, die etwa dilatierter als die Capillaren sind, aber nicht das Kaliber der Vasa recta de *Gefäßbündel erreichen und sich nicht als Markstrahlen in die Rinde fortsetzen* und schließlich ist in dieser Zone auch ein rundmaschiges Capillarnetz in der Nah großer Venen nachweisbar. Es ist also eine reichliche Blutfülle im Außenstreife der Außenzone des Marks zu sehen, die in der Höhe der untersten Glomeru beginnt und noch etwas in den Innenstreifen mit den Gefäßbündeln hineinreich

Die Markstrahlen der Rinde sind in den ausgesprochenen Fällen von Wasser diuresen gar nicht zu sehen, während sie bei leichten Diuresen dieses Typs schwac sichtbar werden können. Das Mark zeigt durchweg eine gute Durchblutung, wob die Gefäßbündel des Innenstreifens nicht so deutlich ins Auge fallen, da die s umgebenden Capillaren reichlich Blut und Tusche enthalten. Nur selten sieht ma in der Innenzone einige große solitäre Gefäße, die auch bis zur Papillenspitz *herunter sichtbar sind.*

Man kann auch bei einem und demselben Tier nacheinander das Gefäßbil der Wasserdiurese und das der Eindickung erhalten (E. Frey[11]) · gibt man einer Tier, das sich in der Wasserdiurese befindet, nach Herausnahme der einen Nier Hypophysin, so stellt sich die restierende Niere sofort auf eine Konzentration arbeit um, die Nieren zeigen dann bis in ihre Einzelheiten die typischen Gefäß weitenumstellungen, wie sie für beide Beispiele der Wasserbearbeitung voraus gehend dargestellt wurden

Zusammengefaßt stellt sich demnach das Gefäßbild der Wasserdiurese folgen dar bei nicht sehr starker Durchblutung des Rindencapillarnetzes und gering gradiger der Markstrahlen der Rinde sowie recht schwachem Blutfluß durch d *Glomerulusschlingen ist jetzt eine besonders gute Durchblutung und Blutfüll* der subcorticalen Markzone (Außenstreifen der Außenzone) in ihren undulierende Gefäßen eingetreten

Es ist eine Selbstverständlichkeit, daß es entsprechend weniger charakteristische Bild gibt, wenn der Anlaß zur Art der speziellen Harnbereitung ein geringerer ist; daß weite je nach den vorliegenden Bedingungen noch Variationen vorkommen, die durch Art un Menge der anfallenden harnpflichtigen Stoffe verursacht werden können.

Und schließlich konnten wir noch in unseren Säugetierexperimenten finde (J Frey) — und hiermit bestätigen wir den Befund Ebbeckes[10] von der Frosch niere —, daß einmal *die Intensität der Funktionszustände beider Nieren* wechsel kann, daß zum zweiten verschiedene Funktionszustände in den Nieren des gleiche Tiers anzutreffen sind, und daß drittens auch innerhalb einer Niere verschieden Harnbereitungsarten vorliegen können, was am seltensten gesehen wurd Immerhin ist ein wechselndes Verhalten der Nieren während eines gleichmäßige Reizes auf das gesamte Tier, beurteilt nach dem Gefäßverhalten mittels de Benzidinmethode, doch so oft anzutreffen (etwa 10% aller Versuche), daß diese *Umstand eine nicht zu vernachlässigende Bedeutung zuzumessen ist*, insbeson dere, wenn vergleichende Untersuchungen des Harns aus beiden Nieren zu gleichen Zeit vorgenommen werden

Einige Beispiele (Mäusenieren) von verschiedenen Funktionszuständen der Niere zu gleichen Zeit Vers. Nr. 21. li. Niere in der Rinde blutleerer als re — Nr 139 nach Adrenali sind die Markcapillaren der li Niere besser gefüllt als die der re. — Nr. 20. nach oraler Wasse gabe bietet die li Niere das Bild einer leichten Wasserdiurese, die re. das *einer Filtration* diurese. — Nr. 29. nach Hypophysin steht die re. Niere in leichter H_2O-Diurese, währen

im Außenstreifen des Marks zustande gekommen, so ist auch bei der Benzidindarstellung der Glomerulus geringer geschwärzt als bei weniger charakteristischem Gefäßverhalten, wo er bei Lupenvergrößerung als dunkler Punkt sich abhebt.

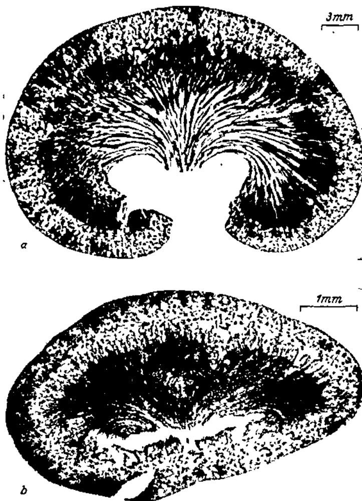


Abb. 15. *a* Kaninchen Nr. 49, 3000 g. Am Vorabend 150 cm³ H_2O oral, am Versuchstag (29. 2. 36) morgens nochmals 150 cm³ H_2O mit Schlauch in den Magen. Danach Auftreten einer Wasserdiurese mit Harn-Δ von −0,14 bis 0,17°. 2 Std. nach oraler Wassereingabe Novocainanästhesie am Hals und Einbinden einer Carotiskanüle. Tuscheinfusion und Herausnahme der Nieren. — *b*: Maus Nr. 119/1, mit Sonde 2 cm³ H_2O in den Magen. Benzidinfärbung. — Man erkennt auf beiden Bildern (*a* u. *b*) die Blutfülle des Außenstreifens der Außenzone des Marks infolge einer *Wasserdiurese* (im Gegensatz zur Blutarmut dieses Capillarbereichs bei Harnkonzentration in Abb. 14), die übrigen Gefäßreaktionen bei dieser Art der Harnbereitung sind im Text beschrieben (E. und J. Erky).

Am auffälligsten ist bei der Wasserdiurese die Gefäßdarstellung in der Außenzone des Marks, was sich einheitlich bei Tusche- und Benzidinuntersuchungen abzeichnet: die Grenze zwischen Innen- und Außenstreifen dieser Zone ist nicht, wie bei der konzentrierenden Niere, scharf abgesetzt, sondern verwaschen. Dies kommt besonders deutlich auf dem linken Bild der Abb. 15 heraus. Eine Reihe annähernd gleichlanger, gut gefüllter und auch dilatierter Gefäße stößt von dem

Innenstreifen aus in den Außenstreifen der Außenzone des Marks bis zur Mark-Rindengrenze vor. Diese Gefäße zeigen einen undulierenden Verlauf und stellen nicht, wie die Durchmusterung der Präparate mit stärkerer Vergrößerung zeigt, eine rindenwärts gerichtete Fortsetzung der Gefäßbündel des Innenstreifens dar. Vielmehr finden sich dilatierte Artt. efferentiae der tiefsitzenden Glomeruli, die gut gefüllt erscheinen, sowie ein langsmaschiges Netz von Gefäßen, die etwas dilatierter als die Capillaren sind, aber nicht das Kaliber der *Vasa recta* der Gefäßbündel erreichen und sich nicht als Markstrahlen in die Rinde fortsetzen; und schließlich ist in dieser Zone auch ein rundmaschiges Capillarnetz in der Nähe großer Venen nachweisbar. Es ist also eine reichliche Blutfülle im Außenstreifen der Außenzone des Marks zu sehen, die in der Höhe der untersten Glomeruli beginnt und noch etwas in den Innenstreifen mit den Gefäßbündeln hineinreicht.

Die Markstrahlen der Rinde sind in den ausgesprochenen Fällen von Wasserdiuresen gar nicht zu sehen, während sie bei leichten Diuresen dieses Typs schwach sichtbar werden können. Das Mark zeigt durchweg eine gute Durchblutung, wobei die Gefäßbündel des Innenstreifens nicht so deutlich ins Auge fallen, da die sie umgebenden Capillaren reichlich Blut und Tusche enthalten. Nur selten sieht man in der Innenzone einige große solitäre Gefäße, die auch bis zur Papillenspitze herunter sichtbar sind.

Man kann auch bei einem und demselben Tier nacheinander das Gefäßbild der Wasserdiurese und das der Eindickung erhalten (E. FREY[11]): gibt man einem Tier, das sich in der Wasserdiurese befindet, nach Herausnahme der einen Niere Hypophysin, so stellt sich die restierende Niere sofort auf eine Konzentrationsarbeit um, die Nieren zeigen dann bis in ihre Einzelheiten die typischen Gefäßweitenumstellungen, wie sie für beide Beispiele der Wasserbearbeitung vorausgehend dargestellt wurden.

Zusammengefaßt stellt sich demnach das Gefäßbild der Wasserdiurese folgend dar: bei nicht sehr starker Durchblutung des Rindencapillarnetzes und geringgradiger der Markstrahlen der Rinde sowie recht schwachem Blutfluß durch die Glomerulusschlingen ist jetzt eine besonders gute Durchblutung und Blutfülle der subcorticalen Markzone (Außenstreifen der Außenzone) in ihren undulierenden Gefäßen eingetreten.

Es ist eine Selbstverständlichkeit, daß es entsprechend weniger charakteristische Bilder gibt, wenn der Anlaß zur Art der speziellen Harnbereitung ein geringerer ist; daß weiter je nach den vorliegenden Bedingungen noch Variationen vorkommen, die durch Art und Menge der anfallenden harnpflichtigen Stoffe verursacht werden können.

Und schließlich konnten wir noch in unseren Säugetierexperimenten finden (J. FREY) — und hiermit bestätigen wir den Befund EBBECKES[19] von der Froschniere —, daß einmal die Intensität der Funktionszustände beider Nieren wechseln kann, daß zum zweiten verschiedene Funktionszustände in den Nieren des gleichen Tiers anzutreffen sind, und daß drittens auch innerhalb einer Niere verschiedene Harnbereitungsarten vorliegen können, was am seltensten gesehen wurde. Immerhin ist ein wechselndes Verhalten der Nieren während eines gleichmäßigen Reizes auf das gesamte Tier, beurteilt nach dem Gefäßverhalten mittels der Benzidinmethode, doch so oft anzutreffen (etwa 10% aller Versuche), daß diesem Umstand eine nicht zu vernachlässigende Bedeutung zuzumessen ist, insbesondere, wenn vergleichende Untersuchungen des Harns aus beiden Nieren zur gleichen Zeit vorgenommen werden.

Einige Beispiele (Mäuseniere) von verschiedenen Funktionszuständen der Niere zur gleichen Zeit. Vers. Nr. 24: li. Niere in der Rinde blutleerer als re. — Nr. 139: nach Adrenalin sind die Markcapillaren der li. Niere besser gefüllt als die der re. — Nr. 20: nach oraler Wassergabe bietet die li. Niere das Bild einer leichten Wasserdiurese, die re. das einer Filtrationsdiurese. — Nr. 29: nach Hypophysin steht die re. Niere in leichter H_2O-Diurese, während



Abb. 19. Oben: Maus Nr. 50/2, 0,024 g Euphyllin subc.; starke Filtrationsdiurese durch Euphyllin. — Mitte: Maus Nr. 24/3, 0,001 Voegtl.-Einh. *Hypophysin „Bayer" pro g Maus subc.; eindickende Niere.* — Unten: Maus Nr. 69/3, 0,00093 Voegtl.-Einh. Hypophysin „Bayer" pro g Maus und 0,018 g Euphyllin subc.; starke Filtrationsdiurese. — Der Reiz für eine *Filtrationsdiurese (Euphyllin) setzt sich gegenüber* dem für *Wassereinsparung* (durch HHH) *durch* (J. FREY)

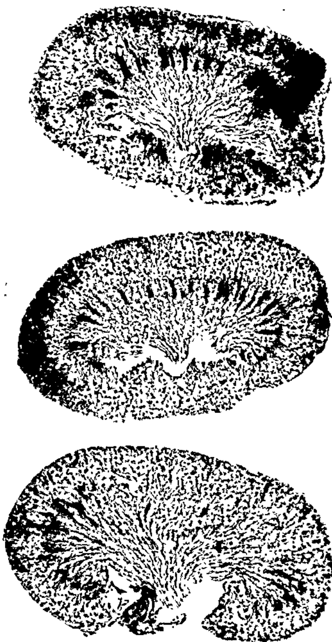


Abb. 20. Oben: Maus Nr. 64/3, 0,2 g Harnstoff intraperitoneal: deutliche Filtrationsdiurese durch Harnstoff. — Mitte: Maus Nr. 37/2, 0,0016 Voegtl. Einh. Hypophysin „Bayer" pro g Maus subc.: eindickende Niere. — Unten: Maus Nr. 63/3, 0,00055 Voegtl. Einh. Hypophysin „Bayer" pro g Maus subc. und 0,2 g Harnstoff i. p.: starke Filtrationsdiurese. — *Der Reiz für eine Filtrationsdiurese (Harnstoff) setzt sich gegenüber dem für Wassereinsparung* (durch HHH) *durch* (J. FREY).



Abb. 19. Oben: Maus Nr. 50/2, 0,024 g Euphyllin subc., starke F
Maus Nr. 24/3, 0,001 Voegtl.-Einh. Hypophysin „Bayer“ pro g Ma
Nr. 69,3, 0,00093 Voegtl.-Einh. Hypophysin „Bayer“ pro g Maus un
diurese. — Der Reiz für eine *Filtrationsdiurese* (*Euphyllin*) *setz*
(durch HHH) *durch* (J.)



Abb. 20. Oben: Maus Nr. 84/3, 0,2 g Harnstoff intraperitoneal: deutliche Filtrationsdiurese durch Harnstoff. — Mitte: Maus Nr. 87/2, 0,0016 Voegtl.-Einh. Hypophysin „Bayer" pro g Maus subc.: eindickende Niere. — Unten: Maus Nr. 83/3, 0,00035 Voegtl.-Einh. Hypophysin „Bayer" pro g Maus subc. und 0,2 g Harnstoff i. p.: starke Filtrationsdiurese. — Der Reiz für eine Filtrationsdiurese (*Harnstoff*) *setzt sich gegenüber dem für Wasserersparung* (durch HHH.) durch. (J. FREY)



Abb. 19. Oben: Maus Nr. 50/2, 0,024 g Euphyllin subc.; starke Filtrationsdiurese durch Euphyllin. — Mitte: Maus Nr. 24/3, 0,001 Voegtl.-Einh. Hypophysin „Bayer" pro g Maus subc.; eindickende Niere. — Unten: Maus Nr. 69/3, 0,00093 Voegtl.-Einh. Hypophysin „Bayer" pro g Maus und 0,018 g Euphyllin subc.; starke Filtrationsdiurese. — Der Reiz für eine *Filtrationsdiurese (Euphyllin) setzt sich gegenüber dem für Wassereinsparung* (durch HHH) *durch* (J. FREY).

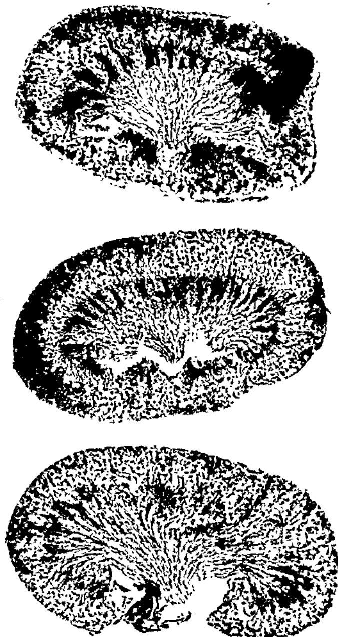


Abb. 20. Oben: Maus Nr. 64/3, 0,2 g Harnstoff intraperitoneal, deutliche Filtrationsdiurese durch Harnstoff. — Mitte: Maus Nr. 37/2, 0,0016 Voegtl.-Einh. Hypophysin „Bayer" pro g Maus subc., eindickende Niere. — Unten: Maus Nr. 63/3, 0,00005 Voegtl.-Einh. Hypophysin „Bayer" pro g Maus subc. und 0,2 g Harnstoff i. p., starke Filtrationsdiurese. — Der Reiz für eine *Filtrationsdiurese (Harnstoff) setzt sich gegenüber* dem für *Wasserersparung* (durch HHH.) *durch*. (J. FREY.)

kommen, in anderen sich als Muskelwulste mit mehrfacher Lage von Muskelzellen übereinander anordnen. v. MÖLLENDORFF entscheidet sich: „Man könnte sich sehr gut vorstellen, daß es sich hier um regulatorische Einrichtungen handelt“ (S. 35). Auch CLARA[33] (1) fand, daß „unmittelbar am Übertritt in die MALPIGHIschen Körperchen nahezu regelmäßig einige Zellen vorhanden sind, welche alle Merkmale von glatten Muskelzellen aufweisen. Ich“ (CLARA) „glaube, daß diesen glatten Muskelzellen eine Bedeutung bei der Regulation der Blutströmung in den Glomerulus zukommt“ (S. 71). Außerdem sind aber in der Wand der Artt. afferentes der meist oberflächlich gelegenen Glomeruli als Polkissen bezeichnete epitheloide Zellen gefunden worden, „die ihrer Bedeutung nach als Quellzellen aufzufassen sind“ (H. BECHER[33], S. 21; dort weitere Literatur; HAVLICEK[34], RUYTER[35], ZIMMERMANN[36]). Solche Zellen lassen sich ebenfalls, was wichtig ist, auch in der Wand der A. lobularis nachweisen. Durch verschiedene Pharmaca und andere Einflüsse werden die Quellzellen in den Zustand der Quellung und Entquellung versetzt (H. BECHER[33], APPELT[37]). Für den Vorgang der Größenveränderung dieser Zellen macht H. BECHER[33] das Vorhandensein von Zellinseln verantwortlich, die meist in der Nähe einer Art. afferens, aber auch im Winkel zwischen Vas afferens und efferens und im Winkel des Abgangs einer Art. afferens von der A. lobularis liegen (paraportale und paravasculäre BECHERsche Zellinseln), H-Substanzen absondern und damit die epitheloiden Quellzellen im Sinne einer Vergrößerung und Einengung des Gefäßlumens beeinflussen (GOORMAGHTIGH[38], FEYRTER[39]). Nach v. MÖLLENDORFF[2] (2) (S. 37) soll auch die Art. efferens Wandzellen enthalten, die möglicherweise „muskuläre Elemente“ sind, während H. BECHER[33] der Ansicht ist, daß das Vas efferens „besonderer regulatorischer Einrichtungen entbehrt“ (S. 28).

Das anatomische Substrat läßt demnach mit Sicherheit die Möglichkeit zu, daß vor allem die Durchblutung des Glomerulus stark veränderlich sein kann. Sie wird reguliert durch muskulare kontraktile und epitheloide quellende Elemente in der Wand der gesamten zuführenden Arteriole; vielleicht ist auch das Vas efferens, was die anatomischen Voraussetzungen betrifft, zur Änderung seiner lichten Weite befähigt, wenn auch funktionell dann weniger bedeutend. An der manchmal unregelmäßigen Konturierung, die sich vornehmlich an den Wänden der Artt. afferentes nachweisen läßt (z. B. bei Darstellung mittels Tusche durch verstärkten intravasalen Druck), kann man auch auf das Vorhandensein solcher Wandelemente schließen (J. FREY). Die außerordentliche Befähigung zu Gefäßweitenumstellungen, wie sie tatsächlich vorliegt, sollte schon allein alle Theorien als unwahrscheinlich widerlegen, die eine mehr oder minder konstante Glomerulusdurchblutung und damit Ultrafiltration zur Grundlage haben. Ebenso finden sich in der Wand der A. lobularis Quellzellen, die neben den muskulären Anteilen des Gefäßes eine Durchblutungsänderung bedingen können. Und wie unsere Gefäßdarstellungen sehr eindringlich lehren, steht es in der Tat außer Zweifel, daß die großen und kleinen Gefäße der Niere einschließlich der zu- und abführenden Gefäße der Glomeruli (ebenso offenbar auch die Glomerulusschlingen selbst) zu einer ausgedehnten Vasomotorik sowohl auf der arteriellen wie venösen Seite, aber auch im Gebiet der Capillaren befähigt sind, so daß eine erhebliche Querschnitts- und damit Durchblutungsänderung zustande kommt (E. und J. FREY).

Auch die größeren Nierenvenen sind an bestimmten Stellen mit besonders auffälliger Muskulatur versorgt, die eine Funktion der Durchblutungsänderung erfüllen kann. So macht v. MÖLLENDORFF[2] (2) auf glatte Muskelbündel aufmerksam, die ungleich in den Venae arcuatae verteilt sind: „So viel ich sehe, sind dieselben nach der Markregion hin häufiger als dort, wo die an sich sehr dünne Venenwand nach der Rinde hin angrenzt“ (S. 132). Wir erblicken hierin eine Möglichkeit, den Blutabfluß aus dem Mark zu steuern bzw. damit den Blutdruck im vorgeschalteten Gefäßanteil (das sind die venösen Anteile der *Gefäßbündel*) zu beeinflussen.

Für die Nierendurchblutung wäre es von grundlegender Bedeutung, wenn die Passage des Blutes durch das Organ nicht einen in jedem Fall gleichen vorgezeichneten konstanten Weg einschlagen würde, sondern wenn sie je nach funktionellen Bedürfnissen auch in wechselnden Bahnen verlaufen könnte, etwa in dem Sinne, daß zu den einzelnen Capillarbereichen ein Blutzutritt durch verschiedene Gefäße

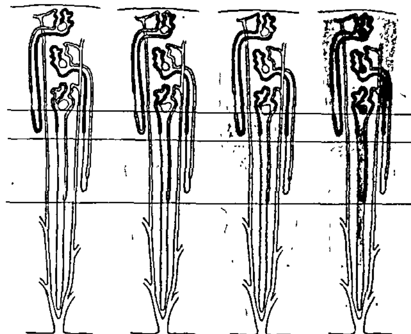
bestände, oder anders ausgedrückt, daß neben den transglomerulären auch paraglomeruläre Wege zur Verfügung standen.

Als erster hat LUDWIG[40] (1871) Gefäße für einen solchen paraglomerulären Durchblutungsgang beschrieben, die von einer aus der A. lobularis (corticalis radiata) stammenden Arteriola afferens ausgehend, vor deren Eintritt in das Nierenkörperchen abzweigen und damit Blut ohne Glomeruluspassage direkt den Capillaren der Rinde zuleiten sollen. Diese Gefäße wurden von KOSUGI[41] „ohne weiteres" gesehen und von ELZE und DEHOFF[42] zusammen mit glomerulusfreien Verzweigungen der A. lobularis an ihrem oberflächenwärts gelegenen Anteil in 2 oder 3 Endästen in besonders sorgfältigen Untersuchungen gefunden, wie v. MÖLLENDORFF[2] (2) hervorhebt, ohne daß er selbst diese Äste nachweisen konnte (S. 117/118); auch GÄNSSLEN[7] hält die glomeruluslosen Wipfeläste der A. lobularis nicht für regelmäßig vorkommend. Zur Orientierung über die genannten paraglomerulären Blutwege sei an die bekannten Abbildungen von ELZE-DEHOFF[42] und H. BECHER[33] (S. 44) erinnert.

Weiter hat SPANNER[43] neben ähnlichen Befunden anderer Organe Verbindungen (Anastomosen) zwischen A. und V. lobularis beschrieben, für die sich ebenfalls CLARA[32] einsetzt, und die eine rückläufige Durchströmung der Capillaren ohne Berührung der Glomeruli bedeuten würden. Denn bei Eröffnung dieser Lobulargefäßbrücken und Verschluß der Vasa afferentes würde nun das Blut über die Anastomosenverbindung von der Arterie in die Vene fließen und von dort in das capillare Netzwerk der Rinde rückläufig übertreten können, wie die Verff. annehmen; der Capillarabfluß würde dann durch nicht mit der zugehörigen Arterie anastomosierende Venen oder durch die beim Menschen vorhandenen Vv. corticales profundae möglich sein. Allerdings ist hierzu zu bemerken, daß dann die Vv. lobulares einem Blutdruck standhalten müßten, der maximal derjenige der A. lobularis wäre, eine Wandverdickung dieser Venen ist aber nicht beschrieben worden, wie sie z. B. bei arterio-venösen Aneurysmen aus der Pathologie bekannt ist. Weiter würde das unter höherem Druck stehende Blut nicht in die Rindencapillaren, sondern auf dem Weg des geringsten Widerstandes, nämlich über die Vena arcuata, die Niere verlassen. Möglich wäre es auch, daß nicht die Blutdurchströmung, sondern nur die Druckzunahme eine funktionelle Bedeutung hätte. Nach HAVLICEK[34], der auch in der Niere wie in allen anderen Organen hiernach von einem „Gesetz der Zweiteilung des Kreislaufs" spricht, müßte man nach unseren gezeigten Befunden das Gefäßverhalten der Niere allerdings als eine „Leistungsverteilung" bezeichnen, wollte man die Strömungsverhältnisse innerhalb der Niere nach den einzelnen Funktionen charakterisieren. Immerhin haben TRUETA, BARCLAY, DANIEL, FRANKLIN und PRICHARD[1] auch diese SPANNERschen Anastomosen bei ihren Neoprene-Ausgüssen der Nierengefäße nicht gesehen. Es sind weite hin noch einige andere paraglomeruläre Blutwege beschrieben worden (siehe die zusammenfassende Darstellung des Verhaltens der Gefäßbahn in der Niere von der A. bis zur V. renalis durch H. BECHER[33], S. 43), die ebenfalls noch nicht allgemein anerkannt sind.

Für das Mark werden gleichfalls glomeruluslose Blutwege angenommen, die sogenannten Artt. rectae verae, die nach GÄNSSLEN[7] 6—12% der Artt. rectae spuriae ausmachen (letztere sind Markarteriolen, die vom basalen Teil einer A. lobularis oder von einer A. arcuata ausgehen, aber das Vas efferens eines Glomerulus darstellen). MACCALLUM[44] und die Oxforder Gruppe[1] sehen diese geraden Gefäße (Artt. rectae verae) ebenfalls wie die LUDWIGschen Äste als durch totale Glomerulusdegeneration entstanden an, so daß dadurch ein durchgehendes afferent-efferentes Gefäßstämmchen als Art. recta vera entstanden sei. Sie wurden in Nieren älterer Individuen häufiger als denjenigen jüngerer gefunden.

Wegen der sehr großen prinzipiellen Bedeutung, die solche paraglomerulären Blutwege zu den Capillaren in funktioneller Hinsicht zweifellos besitzen würden, haben wir (J. FREY) in ausgedehnten Durchmusterungen vor allem der Tuschepräparate nach diesen vorausgehend auseinandergesetzten Kurzwegen und Anastomosen gesucht. Wir bedienten uns dabei einer stereoskopischen Optik, öfters kombiniert mit Auflichtbeleuchtung der Präparate und starken Vergrößerungen. Es hat sich dabei herausgestellt, daß stets dann, wenn mit einer schwachen oder mittleren Vergrößerung solche paraglomerulären Äste als sehr deutlich und gesichert erscheinend sich darstellten, bei starken Vergrößerungen dieser Befund einer strengen und in jedem Fall einwandfreien Kritik jedoch nicht standhielt (Kaninchen, Meerschweinchen, Maus). Wir sind uns vollkommen bewußt, daß insbesondere das Erscheinen des „roten Blutfadens" in der Nierenvene, der überdies noch pulsiert, und den wir ebenso sahen wie sein Entdecker (CL. BERNARD[3]) und andere[4], einen direkten Übergang von arteriellem Blut in



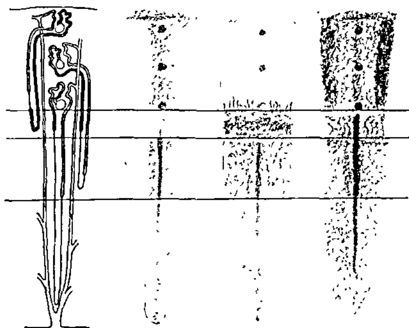


Abb 22. Zusammenfassung der Durchblutungsänderungen der einzelnen Capillarbereiche der Niere bei verschiedenen Harnbereitungsarten und *Zuordnung zu einzelnen Nephronanteilen von Rinde und Mark (vasculonephronische* Niereneinheit) bei Konzentrationsarbeit und bei den beiden Diureseformen (Wasser- und Filtrationsdiurese). Weitere Erklärungen im Text (S. 105) (J. FREY)

ist zu folgern, daß immer dort, wo bei Vorliegen von Teilkreisläufen eine Gefäßerweiterung statt hat, auch eine Druckzunahme erfolgt, falls nicht eine drosselnde und damit druckverbrauchende Tätigkeit vorgeschalteter Gefäße vorliegt. Auf die Niere übertragen aber heißt das, daß die bevorzugt durchbluteten Gebiete auch eine Blutdruckzunahme erfahren, insbesondere wenn durch die Möglichkeit der Eröffnung von „Kurzschlüssen" von der Arterie zu den Capillaren der druckverbrauchende Weg durch die Glomeruli stark abgekürzt werden konnte. Dies ist hauptsächlich für die Capillaren der Rinde und wohl auch für den Außenstreifen des Marks gegeben, während dessen übrige Teile hierbei in den Hintergrund treten. Es kann demnach in Analogie zum allgemeinen Körperkreislauf von einer „*intrarenalen Hämodynamik*" gesprochen werden; diese dient in der Niere aber nicht der Sauerstoffversorgung, sondern hauptsächlich hämopressorischen und damit auch uropressorischen Kräften für die Harnabsonderung. Augenfällig wird die Bedeutung des Blutdrucks schon allein aus der Beobachtung, daß unterhalb eines kritischen Druckes die Harnabsonderung sistiert (Kap. III, 1). Es soll damit aber nicht in Abrede gestellt werden, daß die intrarenale Hämodynamik noch andere Aufgaben hat, also auch Sauerstoff- und Plasmaversorgung und anderes mehr.

Es hat sich bei den Präparaten mit Benzidinfärbung des Gefäßinhalts kein Capillarbereich der Niere auffinden lassen, an dem eine Bluteindickung deutlich ins Auge fallen würde. Eine solche Erscheinung mußte in den Glomeruli und vor allem den daran anschließenden Capillaren, ehe das *Ultrafiltrat der Schlingen wieder ins Blut zurückzukehren die Möglichkeit* hätte, um so mehr zutreffen, als man geneigt ist, eine entsprechend große Ultrafiltrat- und damit Rückresorbatmenge anzunehmen. Die Benzidinschwärzung des Vas efferens und des nachfolgenden Capillarbereichs (nach der herrschenden Meinung soll dies der längsmaschige sein) ist nicht stärker nachzuweisen als in anderen Gefäßen, was die Anschauung übergroßer Filtrat- und Rückresorbatmengen nicht zu stützen vermag (J. FREY). Wir kommen später hierauf noch zurück (Kap. XI, 4 und XII, 11).

Wenn wir unter den *bisher gewonnenen Gesichtspunkten die Druck- (und Durchblutungs-) Verteilung* innerhalb der Niere im Sinne der Lokalisation bestimmter Nephronanteile anwenden, indem wir die Auffassung vertreten, daß immer dort, wo die stärkste Durchblutung und damit Druckentwicklung angetroffen wird, auch der Schwerpunkt der Nierenarbeit liegt (was nur mit einer gewissen Zurückhaltung erfolgen darf), so kommen wir zu folgenden Feststellungen (siehe auch Abb. 22):

1. Die Tätigkeit der verdünnenden, wasserausscheidenden Niere ist vornehmlich in den Außenstreifen der Außenzone des Marks zu lokalisieren, in geringerem Maß auch in den Innenstreifen. Das wurde eine Tätigkeit hauptsächlich der gestreckten dicken Teile der Schleifen bedeuten.

2. Die eindickende oder wassereinsparende Niere dürfte ihre Funktion mittels der rundmaschigen Capillaren in Rinde und Mark ausüben, wobei die Gefäßbündel des Marks mitbeteiligt sein mögen. — Die Stärke der Tätigkeit der vom rundmaschigen Capillarnetz umspülten Zellen (Tubuli contorti) hängt außerdem von der Menge der auszuscheidenden harnpflichtigen Stoffe ab.

3. Die vornehmlich auf Filtrationsvorgang beruhende Harnvermehrung läßt ihren Schwerpunkt in Glomeruli, langsmaschigem Netz der Rinde und Gefäßbündeln des Marks erkennen, was eine besondere Tätigkeit von Glomeruli, kurzen Schleifen der Rinde und bestimmten Teilen der Schleifen des Marks darstellen würde.

Die aufgefundene Druckverteilung wird ermöglicht und erleichtert durch einige besondere Gefäßverzweigungen mit ihren regulativen Durchblutungseinrichtungen, die die bisherigen Ansichten der Harnbereitung als wiederum überholt und zum Teil auch unhaltbar erscheinen lassen (z. B. CUSHNY), da sie sich

Klin. Wschr. 1937 I, 289. — [19] FREY, E.: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 187, 221 (1937). — [20] HOUSSAY, GALAN u. NEGRETE: Cpt. rend. sci. soc. Biol. 83, 1248 (1921); HOUSSAY: ebenda 85, 33 (1921). — [21] TRENDELENBURG, P.: Erg. Physiol. 25, 411 (1926). — [22] JANSSEN: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 135, 1 (1928). — [23] FROMHERZ: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 100, 1 (1923). — [24] FREY, E.: Pflugers Arch. 120, 117 (1907). — [25] OEHME, C. u. M.: Dtsch. Arch. klin. Med. 127, 261 (1918). — [26] BRUNN: Z. exper. Med. 25, 170 (1921). — [27] PENTIMALLI, zit. nach ELLINGER, BETHE-BERGMANN IV, S. 413. Berlin: Springer 1929. — [28] MOLITOR u. PICK: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 101, 198 (1924); 107, 180, 185 (1925); 112, 113 (1926). — [29] ADOLPH u. ERICSEN: Amer. J. Physiol. 79, 377 (1927). — [30] MASUGI: Klin. Wschr. 1935 I, 373. — [31] CORCORAN u. PAGE: J. amer. med. Assoc. 134, 436 (1947). — [32] CLARA: Arch. Kreislauff 3, 42 (1938) (1); *Die arterio-venösen Anastomosen. Leipzig: J. A. Barth* 1939 (2). — [33] BECHER, H., in E. BECHER: Nierenkrankheiten I, S. 20 usw. Jena: Fischer 1944. — [34] HAVLICEK: Arztl. Forschung 2, 265 (1948). — [35] RUYTER: Z. Zellforschg 2 (1925). — [36] ZIMMERMANN: *Z. mikrosk.-anat. Forschg. 20 (1930)*. — [37] APPELT, zit. nach H. BECHER[33], S. 24. — [38] GOORMAGHTIGH: Arch. Biol. 43, 575 (1932). — [39] FEYRTER: Virchows Arch. 306, 135 (1940). — [40] LUDWIG. Strickers Handb. d. Gewebe 1 (1871). — [41] KOSUGI: Beitr. path. Anat. 77 (1927). — [42] DEHOFF: Munch. med. Wschr. 1919, 396. — Anat. Anz. 52, 129 (1919). — Virchows Arch. 228, 134 (1920). — ELZE u. DEHOFF: Sitz.-Ber. Naturhist.-med. Verein Heidelberg 1918. — [43] SPANNER. Klin. Wschr. 1937 II, 1421 (1). — Verh. Anat. Ges. Königsberg, August 1937. — Erg.-Heft z. Anat. Anz. 85, 87 (1937) (2). — [44] MACCALLUM: Amer. J. Anat. 65, 69 (1939). — [45] CUSHNY. Die Absonderung des Harns. Jena: Fischer 1926. — [46] FREY, E.: Pflugers Arch. 112, 71 (1906). — [47] *SPRINGORUM: Z. urol. Chir. 44, 279 (1938)* (1). — Klin. Wschr. 1939 I, 811 (2). — [48] HAVLICEK: Hippokrates 2, 105 (1929), zit. nach SPRINGORUM[47] (2). — [49] MICHAILOWITZ, zit. nach v. MÖLLENDORFF[3] (2). — [50] FREY, E.: Arch. exper. *Path. u. Pharmakol. 182, 633 (1936)*. — Klin. Wschr. *1937 I, 289*. — [51] GOLDRING u. CHASIS: Hypertension and Hypertensive Disease, New York, The Commonwealth Fund 1944, S. 60. — [52] SIMKIN, BERGMANN, SILVER u. PRINZMETAL: Arch. int. Med. 81, 115 (1948).

XI. Filtrationsvorgang.

In den vorausgegangenen Kapiteln konnte eine Reihe eigener Befunde mitgeteilt werden, die unter Heranziehung von Ergebnissen anderer Autoren die Möglichkeit boten, bereits bestimmte Vorstellungen über Arten der Harnbildung und ihre Variationen zu entwickeln. Die nun folgenden Darstellungen dienen dazu, die bisher erreichten Erkenntnisse, wie sie sich aus den Experimenten ergeben, auf *bestimmte gewebliche Anteile und auch Arbeitsvorgange der Niere* anzuwenden. Das soll zuerst mit dem Ultrafiltrationsvorgang in seinen Einzelheiten geschehen, über den sich eindeutigere Ergebnisse und klarere Vorstellungen erarbeiten lassen. Anders verhält es sich mit der Einsicht in die Tätigkeit der Tubuli und ihrer Anteile, bei denen die experimentelle Ausbeute recht lückenhaft und teilweise noch undurchsichtig und deren Arbeitsweise sogar nur mit Ersatzvorstellungen deutbar ist, die künftig mit Besserem ausgewechselt werden müssen. Es wird trotz aller dieser Schwierigkeiten dennoch vorteilhaft sein, *die Einsichten zu ordnen und sie zu Vorstellungen zu formen, die möglichst unverrückbare Pfeiler bedeuten sollen für die Brücke zu einem fortschreitendem Verständnis der Nierentätigkeit.*

Daß sich innerhalb der Nieren ein Filtrationsvorgang abspielt, ist uns vielfach begegnet und wurde ebenfalls von den meisten Autoren anerkannt. Ein naheres Eingehen auf Einzelvorgange läßt sich jedoch für Vorstellungen über die Tubulustätigkeit nicht umgehen.

1. Filtrationsdiuresen, filtrierte Stoffe.

Es wurde mit bioptischen und histologischen Methoden erkannt, daß im Gegensatz zur normal arbeitenden Niere eine starke Durchblutungsvermehrung der Glomerulusschlingen eintritt, wenn eine sogenannte Glomerulusdiurese durch Purinkörper, Salze und andere Stoffe angeregt wird. Wir sahen, daß diese Harn-

vermehrung eine erzwungene, nicht physiologische, sondern eher als pharmakologisch zu benennende Harnflut darstellt, daß weiter diese Absonderungsvermehrung ohne gesteigerten Sauerstoffverbrauch einhergeht und daß an den MALPIGHIschen Körperchen nicht ein besonderer Sauerstoffumsatz zu lokalisieren ist und daß schließlich die treibende Kraft durch den Arteriendruck dargestellt wird. *Vor allem aber konnte gezeigt werden, daß bei einer Glomerulusdiurese* sich der definitive Harn einem Blutfiltrat nähert und ähnlich wird, sei es, daß der Ausgangspunkt der Diurese von einer eindickenden Niere erfolgt — wie es meist der Fall ist —, sei es, daß sich die Niere gerade in einem Zustande der Wasserausscheidung befand, als der Reiz zu dieser Diurese sie traf. Der Filtrationsprozeß kann mit Bestimmtheit in die Glomeruli lokalisiert werden. Aus den histologischen Befunden mit Sichtbarmachung des Gefäßinhaltes kann aber, wie in Kap. X gezeigt wurde, angenommen werden, daß sich noch andere Bereiche des Nephrons als die Glomeruli allein an dieser Ultrafiltration beteiligen konnten. Es wurde gezeigt (J. FREY), daß bei starken Purinkörperdiuresen (aber auch anderen Harnvermehrungen dieser Art) eine sehr erhebliche Durchblutungsvermehrung gerade derjenigen Gefäßprovinzen nachweisbar wird, in denen vor*nehmlich die HENLEschen Schleifen angeordnet sind. Die Filtrationsfläche der* Glomeruli erhielte dadurch eine erhebliche zusätzliche Vergrößerung. Sie wäre demnach aus zwei Anteilen zusammengesetzt: einmal unter normalen Anforderungen aus demjenigen der Glomeruli, zum zweiten bei Überbelastung zusätzlich auch aus den Schleifenanteilen (J. FREY). Der Durchtrittsweg wäre allerdings bei der Schleifenfiltration — was beachtet werden muß — ein längerer, indem jetzt das Ultrafiltrat neben der Capillarwand noch die flachen dünnen und hellen Zellen der Überleitungsstücke (dünnen Teil der HENLEschen Schleifen) sowie auch die höheren Zellen der dicken Schleifenanteile zu passieren hatte. Wenn man sich aber vor Augen hält, daß die Darmwand mit ihrem Cylinderepithel beim Verdauungsvorgang ebenfalls sehr große Mengen von Blutfiltrat in das Darmlumen hinein und dann wieder umgekehrt passieren läßt, die den Filtratmengen der Niere vergleichbar sind (Kap IV), so ist eine solche Vorstellung des filtrativen Arbeitsganges neben anderen Funktionen auch für die Nierenepithelien nicht als abwegig, sondern als durchaus möglich zu bezeichnen. Die Analogie zur *Schleimhaut der Darmwand läßt die wechselweise physikalisch-chemische Tätig*keit, zu der die Einzelzelle auf Grund besonderer Einrichtungen befähigt ist, gut verständlich erscheinen. Die erwähnte auffällige Durchblutungssteigerung gerade derjenigen Nierenbereiche, in denen diese Schleifenanteile des Nephrons lokalisiert sind, weist darauf hin, daß man dort auch mit einem Filtrationsvorgang rechnen kann. Es stellt dieser aus den Gefäßdarstellungen zu erhebende Befund eine Erweiterung der Ansicht von den „strukturellen Reservekräften“ der Niere (VERNEY[1]) dar.

Die eigentliche Filtrationsfläche aber ist der Glomerulus. Dies nachzuweisen ist durch die berühmten Punktionsversuche von RICHARDS und seiner Schule[2] am Kaltblüter gelungen, indem durch feinste Glascapillaren aus den Kapseln (und verschiedenen Abschnitten der Tubuli) Harn abgesaugt werden konnte. Es zeigte sich, daß der Glomerulusharn eine an Chlorid, Phosphat, Harnstoff, Harnsäure, Kreatinin, Glykose, Inulin gleiche Konzentration wie das Blutplasma aufwies; ebenso stimmten Wasserstoffionenkonzentration, Leitfähigkeit und osmotischer Druck überein[3]. Es besteht demnach neben der Gleichheit von Gesamt- und Chlorkonzentration auch noch eine Übereinstimmung der Harnfixa zwischen Blut und provisorischem Harn bei normaler Tätigkeit der Niere.

Mit dem Nachweis des Ultrafiltrationsvorganges in den Glomeruli ist — nebenbei bemerkt — der Anschauung von der „Wasserdrüse“ PÜTTERS[4], die er in die Glomeruli lokali-

wandel der Tubuli endgultig ausgewirkt, *so sind die Zellen fur ihre normale* Tätigkeit unbrauchbar geworden.

Bei den Schrumpfnieren ist nun trotz osmotischer Gleichheit des definitiven Harns mit dem Blut oft keine vollkommene Übereinstimmung auch der Harnfixa anzutreffen, sondern *es läßt sich im definitiven Harn z. B.* noch eine Kochsalzverringerung und eine Harnstoffvermehrung nachweisen. Dies hat offenbar seinen Grund darin, daß in der Schrumpfniere *noch erhaltene Parenchyminseln vorhanden sind, in denen bei der histologischen* Untersuchung als einwandfrei zu bezeichnendes Nierengewebe angetroffen wird, so daß dort noch eine normale Harnbereitung möglich ist. *Aus dem Größenverhältnis von degeneriertem und* erhaltenem Parenchym resultiert die noch vorhandene Konzentrationsbreite (Hyposthenurie [A. v. Korányi[16]], Isosthenurie [Volhard[14]]) des Organpaars. Und es kann aus diesem Verhalten der Niere gefolgert werden, daß der Anstoß fur eine Tubulusepithelabflachung bei Schrumpfnieren auch vom Verlust des Nephronkopfes (Glomerulus) auszugehen scheint, denn es finden sich in den Nieren bei chronischer Glomerulonephritis sowohl degenerierte wie erhaltene (sogar gewucherte) Parenchymanteile. Hinzu kommt noch, daß die abplattende Degeneration der Tubuli allmählich vor sich geht, so daß noch eine beschränkte Sonderleistung während des Überganges zur reinen Filtration möglich erscheint. Weiter ist die Harnbereitung ja in stärkstem Maß abhängig von einer regelrechten Durchblutung und vor allem — wie wir aus den Blutumschaltungen wissen — von der Blutverteilungsmöglichkeit *innerhalb des Organs. Sind die größeren und kleineren Arterien bei vasculärer* Nephrozirrhose infolge pathologischer Wand- und damit auch Lumen- und Durchflußveränderungen *(Hyalinose, Sklerose u. a. m.) funktionsuntüchtig geworden, so muß dementsprechend die* feinere Variationsmoglichkeit in der Harnbereitung je nach Sitz, Ausbreitung und Stärke der Gefäßerkrankung leiden. Alle diese geschilderten Vorgänge werden sich bei den verschiedenen Stadien von chronischen Glomerulonephritiden und vor allem der arteriosklerotischen Schrumpfnieren wechselnd von Fall zu Fall überschneiden müssen und erzeugen ein ebenfalls recht variierendes Bild, wie wir es aus der Klinik her zu sehen gewohnt sind. Hierzu kommt die während starker Diuresen der besprochenen Art zu beobachtende funktionell ausgelöste Abflachung der Tubulusepithelien mit Erweiterung der lichten Weite der Kanälchen, die als Ausdruck des Übergangs zur filtrativen Tätigkeit gedeutet werden kann.

Fur den Funktionswandel der Tubulusepithelien spricht eindeutig auch das Experiment (Bradford[17], Pässler und Heinecke[18], Mark[11]): Verkleinert man die eine Niere operativ und exstirpiert die andere, so erhalt man eine Iso- bzw. *Hyposthenurie mit Epithelabplattung der Tubuli bei Erweiterung ihres Lumens,* also Bilder[19], wie sie an den Kanälchen der Schrumpfnieren vorliegen, ohne daß sich etwa irgendein entzündlicher Prozeß am Nierenrest abgespielt hat. Ferner ist in diesem Zusammenhang die von Bradford[20] entdeckte und von Verney[21] genauer untersuchte „Unterbindungspolyurie" ebenfalls als funktionell-morphologische Umstellung der isolierten Niere vom Zustand der Harnverdunnung (Wasserdiurese des Herz-Lungen-Nieren-Präparates) auf die Notstandsfunktion der *Filtrationsdiurese anzusehen* und als weiterer Beweis anzuführen; eine solche Polyurie erhält man, wenn man nämlich experimentell einen Teil der arteriellen Blutversorgung — etwa die *Halfte — durch Ligatur ausschaltet. Aus diesen* Versuchen von Verney[21] sowie den gleichen von Gremels und Poulsson[22] geht sehr schon die Umstellung der isolierten Niere von der im Präparat herrschenden Wasserdiurese auf eine Filtrationsdiurese hervor: es erscheint jetzt gegenüber vorher *als definitiver Harn ein solcher,* der sich mehr einem Glomerulusfiltrat nahert, *indem die Konzentration* an NaCl zunimmt und diejenige an Harnstoff abnimmt; in dem Versuch 8 (Tab. 8) von Gremels und Poulsson[22] waren durchschnittlich *47 mg% NaCl und 320 mg% U+ vor der Ligatur* im Harn vorhanden, während danach als Ausdruck des Überganges von der Wasserdiurese zu einer nun einsetzenden Filtrationsdiurese *290 mg% NaCl* und *160 mg% U+ analysiert* wurden. Bei den Unterbindungspolyurien ist — wie wir auch bei den Schrumpfnieren zeigten — die Wirkung von Hypophysin im Sinne einer *Harnkonzentrierung verständlicherweise* abgeschwächt[21].

Dieses Verhalten der Niere erscheint uns nicht verwunderlich. Wird aus irgendeinem Grunde die Zahl der *funktionstüchtigen Nephrone eingeschränkt*

(Entzündung, bindegewebige Umwandlung, ausgedehnte Infarkte, Abscesse, operative Nierenverkleinerung usw.), so wirken von einem bestimmten Zeitpunkt an, nämlich vom Übergang der Nierensuffizienz in die Insuffizienz, die retinierten harnpflichtigen Stoffe genau so wie bei einer oralen oder vor allem intravenösen Zufuhr: es entsteht eine Diurese vom Typ der „Filtrationsdiurese", wie wir uns allgemein für die sogenannten Glomerulus- oder Salzdiuresen ausdrücken wollen (J. FREY). Daß für diese Harnbereitungsart in Form vermehrter Harnmenge (Polyurie der Filtrationsdiurese) vermehrt Wasser zur Verfügung stehen muß (Polydipsie), liegt auf der Hand und ist durch die täglichen klinischen Beobachtungen nicht nur bei Schrumpfnierenkranken mit Zwangspolyurie in der dabei sich ergebenden Konsequenz für die Therapie (vermehrte Flüssigkeitszufuhr) belegt. Man könnte diese aus den geschilderten Experimenten über die Diurese (Kap. V) abzuleitende Ansicht wiederum nicht besser präzisieren, als es VOLHARD[11] (S. 179) tat: „Wir sehen in dieser kompensatorischen Polyurie einen notwendigen und nicht einen pathologischen, sondern einen noch eben physiologischen Vorgang, der auch bei den nicht verkleinerten, gesunden Nieren dann einsetzt, wenn ein gewisses Maß der Zufuhr fester Substanzen überschritten wird." Die Filtrationsdiurese stellt „auf Grund dieser klinischen wie experimentellen Erfahrungen die Reaktion auf Nieren- (Tubuli-) Insuffizienz" (VOLHARD[11] S. 181) dar. Es steht dann dem Organismus nur noch diese Harnbereitungsart zur Verfügung. Bleibt die notwendige gesteigerte Wasseraufnahme (Polydipsie) aus, so wird diese nicht als besonders gut funktionierend anzusehende Notbereitungsart des Harns unausgeglichen und es kommt zum urämischen Tod durch Wassermangel. Die *Filtrationsdiuresen* nehmen nach dem Gesagten *als Notstandsfunktion* der Niere eine Sonderstellung ein. Ist die Niere gesund, so ist die Toleranzgrenze für Harnfixa und Harnmenge weit hinausgeschoben; ist die Niere krank (z. B. Schrumpfniere), so ist je nach dem Krankheitsgrad diese Toleranzgrenze niedriger gesteckt, ehe es zur Filtrationsdiurese kommt; wir haben dann — analog der Herzinsuffizienz — von einer relativen und schließlich absoluten Niereninsuffizienz zu sprechen.

Bei der Polyurie durch Prostatahypertrophie liegen die Verhältnisse offenbar ähnlich, indem durch Harnstauung (Hydronephrose, Nephrohydrose) mechanisch eine Tubulusinsuffizienz entsteht, die nach unserer Meinung sekundär zur Filtrationsdiurese (Zwangspolyurie) führt — bei längerer Dauer mit endgültiger Degeneration der Tubulusepithelien, wie aus der Klinik bekannt ist. Cystennieren verhalten sich ähnlich. Im Experiment des künstlich durchbluteten Lungen-Nieren-Praparates sah WINTON[23] einen Rückgang der Kreatinin- und Harnstoffausscheidung, wenn gleichzeitig eine Steigerung von Ureterendruck und Blutdruck vorgenommen wurde.

Man kann aus unseren Darlegungen und Folgerungen noch ein weiteres gut erkennen (J. FREY): Reicht die Funktionsgröße der Tubuli aus, so geht die Elimination der harnpflichtigen Stoffe ohne durch Filtrationsdiurese bedingte Harnvermehrung vor sich; ist die Tubulusarbeit relativ oder absolut überlastet, so tritt die Notstandsfunktion der Niere in Form eines filtrativen Arbeitsmodus in Tätigkeit. Dies ist sowohl bei der gesunden wie kranken Niere anzutreffen. Nur hat eine kranke Niere mit Leistungsverminderung ihrer Tubulusepithelien oder gar mit Einschränkung ihres Parenchyms (z. B. Schrumpfniere) oder bei Verbindung beider Vorgänge miteinander die Grenze ihrer tubulären Leistungsmöglichkeit viel früher und auch ohne Spitzenbelastung bereits erreicht und steht deshalb zwangsweise aus Gründen der schlackenausscheidenden Nierenfunktion — nicht aus solchen der Wasserbearbeitung —, in einer dauernden Notstandsarbeitsweise (Filtrationsdiurese), während die gesunde Niere erst bei besonders starkem Anfall von harnpflichtigen Stoffen filtrierend reagiert, wie z. B. bei oralen oder besonders bei intravenösen Belastungen. Daß die Filtrations-

der Glomerulustatigkeit spricht. Ferner gehort zur normalen Harnbereitu eine normale Nierentemperatur. Bickford und Winton[41] zeigten nämlich an isolierten Hundeniere, daß bei Abkuhlung des die Niere durchströmenden Blu der abgesonderte Harn die Zusammensetzung eines Plasmafiltrates annimi die feinere Harnbereitung hangt also von einer normalen Temperatur ab; Tatigkeit der Tubuluszellen ist demnach leicht zu storen und aufzuheben, ni dagegen die primitive Harnbereitung, die Filtration

2. Filtrationsvorgang bei Kranken.

Der provisorische Harn wird fur gewohnlich eiweißfrei gefunden (We und Richards[2]), *jedoch haben alle diejenigen Bedingungen, die zu einer* steigerten Capillardurchlassigkeit fuhren (Entzundung usw.), auch eine Prot urie zur Folge. Daß die Glo rulusschlingen für Eiweiß dur gangig werden, kann bereits mit histologischer Untersuchungen gesichert gelten. Es kommen h bei natürlich nur im Blut v handene Eiweiße in Frage, die Glomeruluscapillaren passier Von der Größe der einzelnen K loide und derjenigen der Zelluc hangt es ab, ob, in welchem Ausm und von welchen Arten von Ko *iden die Glomerulusmembran* sammen mit den Kristalloiden p siert werden kann. Für Prote deren Molekulargröße kleiner diejenige der feindispersen Al *mine* ist (Molekulargröße e 68000) (siehe bei Randerath[42] Bayliss, Kerridge und Russel ist die intakte Glomeruluscapil *fur diese durchlassig, und es* steht eine Proteinurie (z. B der Hundeniere nach Eiereiwe Liegt aber eine Alteration Knauelgefaße vor, so können a *grobdisperse Kolloide die Memb* passieren.

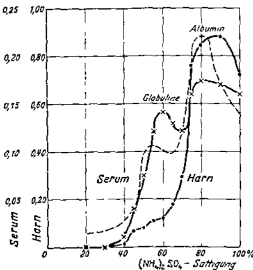


Abb. 23 Ausfällungskurven mit Ammonsulfat von Serum in Verdunnung 1:500 (× ——— ×) und Harn in Verdünnung 1.100 (● —— ●) eines Nephrosekranken. Im Serum sind die Globuline auf Kosten des Albumins vermehrt (Senkung 131/136 mm. Weltmannband maximal verschmälert), während im Harn fast ausschließlich Albumin vorliegt. Eine *Serumnormalkurve ist als gestrichelte* Linie (------) eingezeichnet

Durch Fixierung mit kochender Formalinlosung oder anderen eine Eiweißgerinn erzeugenden Fixierungsmitteln wurden Proteine im Kapselraum sichtbar gemacht: „In a *Fallen* klinischer Albuminurie, auch geringgradiger, konnte auf diesem Wege geronn Eiweiß in den Glomeruli nachgewiesen werden, und zwar unabhängig davon, ob und we morphologischen *Veränderungen an den Tubulusepithelien festgestellt* wurden" (Ran rath[42], S. 107; Sperrdruck von uns weggelassen).

Daß bei der Eiweißausscheidung durch die Nieren jedenfalls immer noch e gewisse Filtertatigkeit der Nierengefaße erhalten zu sein scheint, ist aus za reichen *Feststellungen* hinlanglich bekannt. Bei *Nephrosen* z. B *enthält* eiweißreiche Harn vornehmlich feindisperse Kolloide (Albumin), wahrend Blut diese verständlicherweise infolge des meist großen Verlustes durch Nieren abgenommen haben, dafur herrschen die grobdispersen Globuline

Blut relativ vor. Ein Beispiel eines Nephrosekranken (Abb. 23) zeigt sehr schon, wie die Proteinausfallungen mittels Ammonsulfat in Harn und Serum deutlich machen, daß im Serum — bei stark vermindertem Gesamteiweiß auf 4,0 g% — die Globuline auf Kosten der Albumine relativ vermehrt sind, während die im Harn ausgeschiedenen Eiweißkörper vornehmlich im Bereich der Albuminausfallung liegen (Analysen von KILCHLING, Medizinische Klinik Freiburg). Als Ort des Eiweißdurchtritts werden von RANDERATH[42] u. a. allein die Glomeruli angesehen, während VOLHARD[5] (S 819) theoretisch zwei Mechanismen unterscheidet, nämlich Filtration in den Glomeruli und Sekretion in den Tubuli. Das Harneiweiß soll demnach vornehmlich aus der Kapsel stammen, wenn es auch nach der Ansicht von CUSHNY[44] einen Zuwachs aus den Tubuli erhalten kann Auf die Ansichten anderer Autoren sei später eingegangen, ebenso auf die Paraproteinose nach APITZ[45]

In neuester Zeit sind wieder Befunde für die Ansicht einer intercellularen Permeabilität der Capillarwande beigebracht worden. Wir entnehmen den Ausfuhrungen von H. STURM[46], daß nach den Gesetzen der Hydrodynamik Flussigkeitsaustritt und -eintritt an den Capillaren allein durch die allmählich wechselnde lichte Weite beherrscht wird, daß die submikroskopischen intercellularen Stomata auf 5—20 mμ geschätzt werden können und deren Porengröße ausreicht, um die Kristalloide zusammen mit ihrem Lösungsmittel durchtreten zu lassen Im gereizten Zustand konnten sich diese Stomata bis 300—400 mμ und mehr vergrößern, wodurch dem Durchtritt der großen Eiweißmolekule mit 30 mμ Durchmesser und mehr keine Schwierigkeiten entgegenstehen. „Um ein Durchschleusen von im Wasser gelösten Molekulen zu ermoglichen, muß man etwa den 3fachen Durchmesser der zu transportierenden Molekule als mindeste lichte Weite fordern, manchmal auch mehr, wenn es sich z. B. um sperriges Gut handelt, d. h. um Molekule, die eine mehr verzweigte Form besitzen" (STURM[46], S. 486). Daß sich der intracapillare Blutdruck auch durch diese Stomata fortpflanzen kann, wurde ebenfalls verständlich gemacht.

Es ist öfters die Ansicht geäußert worden, daß die Glomeruli nicht eine einfache Filtration vornehmen wurden, sondern daß die Membranzellen eine aktive Tätigkeit entfalten (z. B. CULLIS[47]). Und man hat auch Veranderungen der Glomerulusmembran selbst fur Verschiedenheiten des Flussigkeitsdurchtritts verantwortlich gemacht. Solche Veränderungen könnten sowohl bei den Salzen als auch bei Coffein oder den Digitalisstoffen (bei ihrer Ähnlichkeit mit den Saponinen) eine Rolle spielen, ebenso wie derartige Beeinflussungen der Plasmaeiweiße fur ihre veränderte Filtrierbarkeit herangezogen wurden. So haben ELLINGER, HEYMANN u KLEIN[48] auf den verschiedenen Hydratationsgrad der Plasmaeiweiße durch Coffein hingewiesen, REIN[49] auf einen solchen durch Sulfat. — Der Hydratationsgrad der Eiweißstoffe, der bei der Harnabsonderung eine Rolle spielt, wurde bei Erwähnung der extrarenalen Diuretika abgehandelt (Kap. V, 4).

Daß bei der entzundeten Niere eine Einschrankung der Variationsbreite des spezifischen Harngewichts oder eine Hyposthenurie vorliegt, der Harn sich also dem spezifischen Gewicht von 1010 und damit demjenigen des Blutes nähert, ist als ein Zeichen des Übergangs zur filtrativen Harnbereitungsart anzusehen. Es kommen hier einmal Gefäßweitenumstellungen im Sinne der Dilatation (Entzundungshyperamie), sicherlich aber auch vergroßerte Gefäßdurchlassigkeit auf Grund des Entzundungsprozesses in Frage, so daß die funktionelle Umstellung der Niere zur Filtrationsdiurese zwangsläufig schon allein aus dem Krankheitsvorgang selbst abzuleiten ist. Hinzu käme noch die durch den Entzundungsprozeß mögliche Funktionsschwäche der Tubulusepithelien, die ebenfalls den Reiz zur Filtrationsdiurese abgibt, wie wir auseinandersetzten. Das entzundete Organ wird aber in seiner nun vorwiegend filtrierenden Arbeitsweise dadurch gehemmt, daß es in der fur diesen Harnbereitungsmodus notwendigen Volumvergroßerung durch entzündliche Flussigkeitsdurchtränkung einerseits und durch seinen Kapseluberzug andererseits behindert ist, daraus resultiert die Retention der Schlackenstoffe auf der Blutseite, die Oligurie oder sogar Anurie auf der Harnseite, die durch Kapselspaltung oder Dekapsulierung oft zu beseitigen ist.

Es ist also eine ganze Reihe von Umständen bei der Ultrafiltration zu berücksichtigen, *die sowohl morphologisch*, vor allem aber physikalisch-chemisch wirksam sind, und die diesen Vorgang der Filtration in der Niere ebenso beeinflussen wie in anderen Körperorganen. „Daß dem physikalischen Moment der Filtration" (Blutdruck) „ein Anteil an der Harnbildung zukommt", um mit HÖBER[37] zu sprechen, darf als völlig gesichert angesehen werden; er hat vor den Änderungen *der Filtrierbarkeit des Plasmas und vielen anderen Bedingungen* den Vorrang, bei denen „die begleitenden Lebensvorgänge keine wesentliche Rolle spielen" (HÖBER[56]).

Wie stets an Membranen, so wird auch an derjenigen des Glomerulus ein Membranpotential entstehen müssen, indem durch Fehlen der negativen Plasmaproteine *im provisorischen Harn die Anionen vermehrt und die Kationen* vermindert sind (Donnanpotential, Donnangleichgewicht). Dies läßt sich durch elektrostatische Messungen feststellen, womit sich — auch an anderen Membranen — vor allem KELLER und GICKLHORN[51] beschäftigten; auch Studien mit verschiedenen Farbstoffindikatoren sind zu diesen Untersuchungen geeignet. Zur näheren Beschäftigung mit diesen wichtigen biologischen Erscheinungen *sei auf* die Mitteilungen KELLERS[51] verwiesen.

3. Arbeitsleistung der Niere.

Wie auseinandergesetzt wurde, verlaufen die Filtrationsvorgänge im Gegensatz zur Konzentrationsarbeit und zur Wasserdiurese ohne zusätzlichen Sauerstoffverbrauch. *Es ist daraus zu folgern, daß auch die Arbeitsleistung der Niere* bei den Filtrationsdiuresen eine kleine ist. Wir wollen uns nun mit Berechnungen dieser Art nach E. FREY[52] befassen und auch andere Funktionszustände der Nieren bezüglich ihrer Arbeitsleistung mit berücksichtigen.

Nachdem DRESER[53] die Aufmerksamkeit auf die Größe der osmotischen Arbeit der Niere lenkte, sind mehrfach Formeln für die Berechnung dieser Arbeit angegeben worden, und zwar meist in abgekürzter Form[54, 55]. Eine wirkliche Durchrechnung der osmotischen Arbeitsleistung hat E. FREY[52] gegeben, und zwar für die 11 Hauptbestandteile des Harns, nämlich für Na, Cl, U^+, U^-, K, PO_4, SO_4, Kreatinin, NH_4, Ca und Mg. Zugrunde gelegt wurden die Werte von CUSHNY[41] für Blut und Harn, denn man kann die osmotische Nierenarbeit aus diesen Zahlen ohne jede Voraussetzung einer Anschauung über die Art der Harnbereitung berechnen, und zwar für jeden Stoff allein, und erhält dann die Gesamtarbeit durch Addition der Einzelwerte. Von diesem Wert geht *ein solcher ab, der durch die Verdünnung des Blutes* an einem ausgeschiedenen Harnbestandteil gewonnen wird. Der Rechnung liegt die Formel zugrunde: *Arbeit in Liter-Atmosphären = Molenzahl* RT × *log nat c/c. Findet eine Einengung* des Harns statt, so wird Arbeit verbraucht; wenn eine Verdünnung zustande kommt, so wird Arbeit *gewonnen. Zur* Rechnung ersetzt man die Werte RT durch die entsprechenden Zahlen und multipliziert sie mit 2,3, um auf die dekadischen Logarithmen zu kommen; die *Formel lautet also:*

$$\text{Arbeit} = 58{,}5 \times \text{Mol.} \times \log c/c. \quad \text{(s. Tab. auf Seite 119).}$$

Die osmotische Arbeit der *Niere für die Konzentrierung* der Einzelbestandteile des Harns beträgt also zusammen 69,413 Liter-Atmosphären; dabei werden durch die Blutverdünnung 24,062 Liter-*Atmosphären gewonnen*, so daß insgesamt die tägliche osmotische Nierenarbeit bei 1500 Litern Blut, das die Nieren am Tag durchströmt, und bei einer normalen Harnmenge von 1,5 *Litern, die einen* üblichen täglichen Schlackengehalt besitzen, 45,351 Liter-Atmosphären beträgt. Das sind täglich 1,097 Cal oder 473,14 mkg, also ein sehr geringer Arbeitsbetrag. Nach REIN[56] liefert die Niere am Tag 60—180 Cal und führt davon mit den 1500 Litern Blut, die die Niere in 24 Std durchströmen, 75—150 Cal wieder ab, da das Nierenvenenblut 0,05—0,1° wärmer ist als das Arterienblut. Es wird also von diesen Calorien wenig mehr als 1 Calorie für die Konzentrierungsarbeit verbraucht.

Man kann nun die Arbeit der Niere unter verschiedenen Vorstellungen über die Harnbereitungsart berechnen, z. B. unter der Annahme, *es erfolge eine minimale Rückresorption* (und damit auch eine minimale Filtration nach E. FREY[57]), wie sie näher im Kap. XII auseinandergesetzt wird. Dann wird eine *Anzahl von Stoffen teilweise* wieder rückresorbiert

Die folgende Tabelle gibt die so errechneten Werte.

Tägliche Arbeit der Niere in Liter-Atmosphären bei einem täglichen Blutdurchfluß von 1500 Litern durch die Nieren, einer Harnmenge von 1,5 Litern am Tag und der normalen täglichen Schlackenmenge.

Stoff	Liter-Atmosphären verbraucht durch Konzentrierung	Liter-Atmosphären gewonnen durch Blutverdünnung	Gesamtverbrauch in Liter Atmosphären
Na	0,896	0,000	0,896
Cl	2,773	3,855	— 1,082
U^+	53,235	11,758	41,476
U^-	0,290	0,115	0,175
K	2,991	1,147	1,844
PO_4	1,664	1,913	— 0,249
SO_4	3,250	0,761	2,489
Kreat	1,054	0,402	0,652
NH_4	3,058	1,173	1,885
Ca	0,093	1,539	— 1,446
Mg	0,109	1,398	— 1,290
	69,413	24,062	45,351
	— 24,062		
	45,351		

(*z. B. Kochsalz*), *andere Stoffe dagegen werden durch Sekretion dem provisorischen Harn* (Glomerulusfiltrat) hinzugefügt. — Bei der ersten Gruppe der rückresorbierten Stoffe kann man die Konzentrationsarbeit folgend berechnen: Zunächst wird eine Konzentration der *filtrierten Molen nach der Harnmenge angenommen; von dieser Arbeit wird die Verdünnungs*arbeit durch den Verlust der rückresorbierten Molen abgezogen, die von der angenommenen Harnkonzentration auf die Blutkonzentration gebracht werden. Ferner wird Arbeit gewonnen *durch die Verdünnung* der verbleibenden Molen auf *Harnkonzentration. — Bei der zweiten* Gruppe, den Stoffen, die dazusezerniert werden, setzt sich die Arbeit zusammen aus der Konzentrationsarbeit der sezernierten Molen (von Blutkonzentration auf Harnkonzentration) und der Konzentration der filtrierten durch die sezernierten, die dazugekommen sind. — Die Blutverdünnung durch den Verlust des Harns, der ja nach Annahme konzentrierter als das Blut ist, bleibt natürlich immer bei verschiedenen Annahmen der Filtratmenge die gleiche, solange sich eben die Harnmenge nicht ändert, nämlich der Arbeitsgewinn von 24,026 Liter-Atmosphären, der von der für die Konzentrierung der Einzelbestandteile aufgewendeten Arbeit in Abzug kommt. Dieser Arbeitsaufwand entspricht bei der Annahme eines dreifach größeren Glomerulusfiltrats als der definitive Harn und demnach einer dreifachen Konzentrierung des provisorischen Harns zum definitiven Harn einer Größe von 69,432 Liter-Atmosphären, also dem gleichen Wert, wie er oben ohne jede Annahme einer Harnbereitungsart berechnet wurde.

Nimmt man jetzt anstatt einer Filtratmenge von 4,5 Litern provisorischen Harns am Tag eine solche von 150 Litern an, also eine hundertmal größere Menge als der definitive Harn, so sind wieder die Einzelzahlen bei der Rechnung außerordentlich verschieden von denen der anderen Rechnungen, aber das Endresultat für die osmotische Arbeit zur Ausscheidung der Einzelbestandteile ist wieder gleich 69,547 Liter-Atmosphären. Dieses Ergebnis war nach physikalischen Gesichtspunkten zu erwarten, denn die aufgewendete Arbeit ist ja von dem Weg, den sie braucht, unabhängig.

Betrachtet man nun nicht die normale Eindickung des Harns, sondern die Absonderung eines gegenüber dem Plasma verdünnten Harnes, etwa in der Menge von 9 Litern am Tage, in denen die täglichen Schlacken ausgeschieden werden, so ergibt sich eine osmotische Arbeit von 17,623 Liter-Atmosphären für die Absonderung der Einzelbestandteile; dazu kommt hier die Arbeit für die Bluteindickung von 41,600 Liter-Atmosphären, so daß die Gesamtarbeit zur Herstellung eines derartig verdünnten Harns am Tage 59,223 Liter-Atmosphären beträgt. Rechnet man jetzt wieder unter der Voraussetzung eines provisorischen Harns von 4,5 Litern und dem Dazufügen von Wasser in den Tubuli in einer Menge von ebenfalls 4,5 *Litern, so stellt sich die osmotische Arbeit* der Niere für die Herstellung der Einzelkonzentrationen auf 17,231 Liter-Atmosphären, wozu die Blutveränderung kommt, die 41,600 Liter-Atmosphären beträgt, so daß der Gesamtarbeitsaufwand 58,831 Liter-Atmosphären beträgt. Nimmt man auch bei *dieser Harnmenge eine Filtratgröße* von *150* Litern an, wie oben bei der Einengung, so erhält man ebenfalls für die Einzelbestandteile 17,070 Liter-Atmosphären,

so daß die gesamte Arbeit 38,670 Liter-Atmosphären a
Annahme von 9 Litern Filtrat, also einer Menge, die den
Bei der Verdunnung ergibt sich zwar eine andere Arbeit
engung; aber auch in diesem Fall ist es gleichgültig, v
Harnbereitung man ausgeht: ob man viel oder wenig Filtr
leistung, die sich berechnen läßt, ist vom Weg unabhängi

Bei einem täglichen Blutdurchfluß von 1500
Harnmenge von 1,5 Litern am Tag und der norm
beträgt die osmotische Arbeit der Nieren in 24 S
sind 473 mkg oder etwas mehr als 1 Kalorie.

Andere Fragen sind die, ob und in welchem A
arbeit von der Menge des definitiven Harns abhängt
des Stoffwechsels zur Elimination kommen.

Bei der vorausgehenden Berechnung ist stets von einer
ausgegangen worden; im zweiten *Fall der Absonderung*

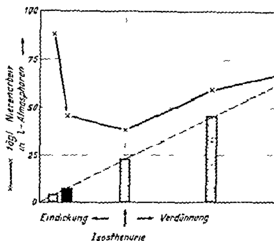


Abb 24 Tägliche *osmotische Nierenarbeit* in Liter-Atmosphären bei Au
eines isosthenurischen Harns (osmotischer Druck desselben gleich de
Nierenarbeit erforderlich, während Eindickung sowie Verdünnung des H
Harngewicht über oder unter 1010 jeweils eine Zunahme der Nieren
von 1,5 l/Tag (schwarze Säule) stellt trotz Eindickungsarbeit nur eine
dar, die *Harnverdünnung* bei einem VOLHARDschen Wasserversuch (1,
ist schon mit einer erheblicheren osmotischen Arbeitsleistun

einer Harnmenge von 9 l/Tag. Bei den folgenden Berechn
schiede der osmotischen Arbeit bei wechselnder Menge
täglichen Schlacken erscheinen. Oder anders ausgedrückt,
ob man der Niere durch Wassertrinken oder Dursten osmot

Verteilt man die täglichen Schlacken des Stoffwechse
ist im ganzen ein Arbeitsaufwand von 87,061 l-Atm. erforder
von 45,351 l-Atm., bei 4,5 l Harn/Tag ein Aufwand von 3
solcher von 59,217 l-Atm. *und bei 18 l Harn/Tag ein sol*
Die Unterschiede in der osmotischen Gesamtarbeit der N

man von der Gesamteindickung des Harns oder seiner Verdünnung absieht Dies ist in der Tat der Fall. Wenn man die Arbeit zur Einengung der Gesamtmolenzahl des Harns von der Arbeit zur Herstellung der Einzelkonzentrationen bei geringer Harnmenge abzieht, so erhält man bei 0,75 l Harn eine Differenz von 36,834 l-Atm., bei 1,5 l Harn eine solche von 37,329 l-Atm., also gerade soviel, wie die Arbeit zur Herstellung der Einzelkonzentrationen bei isotonischem Harn beträgt. Und bei der Verdünnung ist es ebenso, nur muß man hier die Arbeitsleistung zur Verdünnung, die ja gewonnen wird, zur Arbeit für die Einzelkonzentrationen zuzählen. Bei 9 l Harn/Tag ergibt sich dann als Differenz 37,863 und bei 18 l Harn/Tag 37,444 l-Atm Es zeigt sich also die gleiche osmotische Arbeit der Nieren bei der täglichen Harnherstellung, wie wenn man den analogen Harn, wie er bei der Isosthenurie produziert wird, theoretisch eindickt oder verdünnt.

Man sieht also, daß bei isotonem Harn mit einem spezifischen Gewicht von 1010 und einem Gefrierpunkt von —0,60° die Ausscheidung der täglichen Schlacken mit einem Minimum an osmotischer Arbeit geleistet wird, und dies ist *bei den Filtrationsdiuresen der Fall So ist zwar die Filtrationsdiurese (Isosthenurie)* hinsichtlich des Wasserhaushaltes nicht als gute Absonderungsart der Niere anzusehen, denn sie vollzieht sich unter Aufgabe der Wassereinsparungsfunktion, aber dieser Zustand spart an osmotischer Arbeit, was für die kranke, nur isosthenurisch arbeitende Niere zweifellos von Bedeutung sein muß. Und da wir feststellten, daß die Niere dann zur Filtrationsarbeit übergeht, wenn die Grenze ihrer maximalen tubularen Leistungsfähigkeit erreicht ist (J Frey), so zeigt sich ebenfalls aus diesen Berechnungen (E Frey), daß die Filtrationsdiurese als Notstandsharnbereitungsart aus Gründen relativer oder absoluter Insuffizienz der Nierenepithelien anzusehen ist. Und wir können das Vorhandensein einer filtrativen Harnbereitungsart vielleicht auch mit der Annahme begründen, daß die *Filtrationsdiurese das hochspezialisierte Tubulusepitel vor dem funktionellen Versagen schützt* (J. Frey).

4. Mengen des Glomerulusfiltrates.

Ribbert[11] und Meyer[12] haben festgestellt, daß Markexstirpation bei Kaninchen einen Harn zur Folge hat, der nach seiner Konzentration einem Glomerulusfiltrat gleichkommt; was aber hier in diesem Zusammenhang an den Versuchen interessiert, ist, daß die Harnmenge auf das Dreifache anstieg, daß das Verhältnis von provisorischem Harn zu definitivem demnach vorher 3 · 1 betrug. Wenn auch bei dieser operativen Behandlung der Niere eine Störung der Blutzirkulation vermutet werden muß, die sich auf die Ausscheidungsbedingungen der Niere auswirken mag, so kann man vielleicht hieraus doch mit allem Vorbehalt entnehmen, daß die Glomerulusfiltratmenge etwa dreimal so groß wie die des definitiven Harns sein konnte.

Einen weiteren großenordnungsmäßigen Hinweis erhalten wir durch die Punktionsergebnisse von Wearn und Richards[2, 3], die beim Frosch fanden, daß bei Tubuluspunktion unter gewöhnlicher Harnabsonderung 0,3—1,0 mm^3/h und unter starker Glucosediurese 6 mg Harn in 4 Std (etwa 40 mm^3/24 h) zu erhalten sind. Allerdings ist zu berücksichtigen, daß dabei ein Ansaugen des provisorischen Harns stattfindet, so daß die Filtrationsbedingungen erleichtert werden Das wurde auf die Zahl von 10,0 × 10^{-5} Glomeruli der menschlichen Niere (Straub[58]) umgerechnet eine Filtratmenge von etwa 10—20 Liter pro Tag bei normal absondernden Organen, eine solche von etwa 36 Liter/Tag bei starker Glucosediurese ergeben Daß diese Übertragung der Glomerulusfiltratmenge der Froschniere auf den Menschen allerhöchstens als Annäherungswert gelten darf, sei betont.

Weiter läßt sich berechnen, um wieviel das Blut in den Glomeruli eingedickt wurde, *wenn eine entsprechende Ultrafiltratmenge die Knäuelgefäße verläßt.*

filtrationsvorganges herbeiführen, als unter entzündlichen und andersartigen Reaktionen der Durchtritt großmolekularer, sogar corpusculärer Elemente möglich wird.

Aus experimentellen Ergebnissen (E und J. FREY) sowie aus Berechnungen (E. FREY) läßt sich ableiten, daß gewöhnlich die Menge des Glomerulusfiltrats klein ist und für den Menschen ohne Reiz zu Filtrationsdiuresen *offenbar bei* 4 Litern/Tag liegt

Die filtrierende glomeruläre Fläche wird bei den Filtrationsdiuresen durch Heranziehung von geraden und schließlich auch von gewundenen Anteilen der Tubuli zum Filtrationsprozeß stark vergrößert, wobei die Kanälchen einen Funktions- und Gestaltswandel erfahren (J. FREY). Als Notstandsharnbereitung besitzen die Filtrationsdiuresen gegenüber andersartigen Harnabsonderungen (Wasserausscheidung mittels Wasserdiurese und Wassereinsparung mittels Harnkonzentration) das Primat (E. und J. FREY).

Daß die Harnfixa selbst bei merklicher Überhöhung ihrer Blutkonzentration zur Notstandsharnbereitung in Form der Filtrationsdiuresen Anlaß geben, obwohl ihnen eine dilatierende Gefäßwirkung im Gegensatz zu Purinkörpern und anderen Stoffen fehlt, wird auf den Wegfall eines von den Tubuli ausgehenden *Dauertonus der Nierengefäße zurückgeführt;* als Auslösung des intrarenalen Tonusverlustes ist die Erreichung der maximalen tubulären Leistungsfähigkeit anzusehen (J. FREY). Die Filtrationsdiuresen stellen demnach neben der puffernden Thesaurierungsfähigkeit des Körpergewebes einen Schutz des Organismus vor der Harnvergiftung einerseits und der Tubulusepithelien vor dem funktionellen *Versagen andererseits dar, eine Sicherung, die allerdings nur unter Aufgabe* der Wassereinsparung und Gefahr der Saloprivie (Kap. XIII) erreicht wird.

Literatur.

[1] VERNEY: Proc. roy. Soc. B 1930, zit. nach GREMELS: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 162, 86 (1931). — [2] WEARN u. RICHARDS: Amer. J. Physiol. 59, 490 (1922); 71, 209 (1924). — Proc. roy. Soc Lond. B 126, 398 (1938). — [3] WILBRANDT: Ref. in Schweiz. med. Wschr. 1944, 1158. — [4] PÜTTER: Die Drei-Drüsen Theorie der Harnbereitung Berlin: Springer 1926. — [5] VOLHARD: Hdb. inn. Med. VI/1, S. 75. Berlin: Springer 1931. — [6] LINDEMANN: Beitr. path. Anat. 37 I, 1904 (aus Handb. d. norm. u. path. Physiol. IV, S. 368. Berlin 1927). — [7] v. BUJNEWISCH Über die Nierentätigkeit. Innsbruck: Rauch 1946. — [8] BOTAZZI: zit. nach NOLL in Wintersteins *Hdb d. vergl. Physiol. Bd. II/2, S 817/818. Jena: Fischer 1924.* — [9] TODA u TAGUCHI: zit. nach NOLL in Wintersteins Hdb. d. vergl. Physiol. Bd. II/2, S. 817/818. Jena. Fischer 1924 — Z physiol. Chem 87, 371 (1913). — [10] BURIAN: zit. nach NOLL in Wintersteins *Hdb. d. vergl. Physiol. Bd. II/2, S. 817/818. Jena: Fischer 1924* — [11] RIBBERT: zit nach v. MÖLLENDORFF· Hdb. d. mikrosk. Anat. d. Menschen Bd. 7/I, S. 179. Berlin: Springer 1930. — [12] MEYER: zit. nach v. MÖLLENDORFF, Hdb. d. mikrosk. Anat d. *Menschen Bd.* 7/I, S. 179 Berlin: Springer 1930. — [13] CLARA: Z. mikrosk.-anat. Forschg. 40, 147 (1936). — [14] VOLHARD: Hdb. inn. Med. VI/1, S. 188. Berlin: Springer 1931. — [15] HEILMEYER: Z. exper. Med. 58, 532 (1928); 59, 283 (1928). — [16] v. KORÁNYI, A.: Vorl. ü. funkt. Path. u. Therap. d. Nierenkrankheiten, S. 31. Berlin: Springer 1929. — [17] BRADFORD: zit. nach VOLHARD[14], S. 177. — [18] PASSLER u. HEINECKE: Verh. dtsch. path. Ges. IX, 99 (1905) — [19] MARK: Z. exper. Med. 46, 1 (1925). — [20] BRADFORD: J. Physiol. 23, 415 (1898). — [21] VERNEY Lancet 1929, zit. nach GREMELS[60], S 84. — [22] GREMELS u. POULSSON: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 162, 86 (1931). — [23] WINTON: *J. Physiol. 71, 381; 72, 49, 361;* 73, 151 (1931). — Zus. Darst. Klin. Wschr. 1948, 193. — [24] GASER: Klin. Wschr. 1932 II, 1654. — [25] SMITH: Lectures of the Kidney, Lawrence, Kansas 1944. — [26] BARCLEY u. COOK: Nature 154, 85 (1944). — [27] VERNEY: *Arch. exper. Path. u. Pharmakol.* 205, 387 (1948). — Lancet 1946 II, 739, 781. — [28] HEIDENHAIN: Pflügers Arch. 9, 1 (1874). — Arch. mikrosk Anat. 10, 1 (1874). — [29] v. MÖLLENDORFF: Hdb norm. u. path. Physiol. VI, 211 (1929). Berlin: Springer 1929. — *Hdb. mikrosk.* Anat. d. Menschen 7/I, S. 158ff. Berlin: Springer 1930. — [30] EDWARDS u. MARSHALL: Amer. J. Physiol. 70, 489 (1924). — [31] EDWARDS: Amer. J. Physiol. 75, 330 (1926) — [32] BASLER: Pflugers Arch. 112, 203 (1906). — [33] SUZUKI: Zur *Morphologie der Nierensekretion.* Jena 1912. — [34] HÖBER: Klin. Wschr. 8, 23 (1929). —

[35] ELLINGER u. HIRT· Z. Anat 90, 791 (1929). — Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 145, 193 (1929); 150, 285 (1930); 159, 111 (1930). — [36] MARSHALL u. VICKERS. John Hopkins Hosp. Bull. 34, 1 (1923). — [37] HÖBER: Physikal. Chem. d. Zelle u. d. Gewebe, S. 839. Leipzig· Engelmann 1925. — [38] MARSHALL: Amer. J. Physiol. 64, 387 (1923). — [39] STARLING u. VERNEY: Pflugers Arch. 205, 47 (1924); 208, 334 (1925) — Proc. roy. Soc. Lond. 97, 321 (1925). — [40] MASUDA: Biochem. Z. 175, 8 (1926). — [41] BICKFORD u WINTON: J. Physiol 89, 198 (1937). — [42] RANDERATH: Beitr. path. Anat. 95, 403 (1935) (1). — Erg. Path. 32, 91 (1937) (2); Virch. Arch. 314, 388 (1947) (3); in BECHER, Nierenkrankheiten II, S. 98 (4). Jena: Fischer 1947 — [43] BAYLISS, KERRIDGE u. RUSELL: J Physiol. 77, 386 (1933) — [44] CUSHNY: Die Absonderung des Harnes, ubers. von NOLL u. PUSCHEL, S. 60. Jena Fischer 1926. — [45] APITZ: Virch. Arch. 306, 631 (1940) — [46] STURM: Pflugers Arch. 249, 480 (1947). — [47] CULLIS: zit. nach KELLER, Der elektrische Faktor der Nierenarbeit, S 8. Mährisch Ostrau. Kittels Nachf. 1933 — [48] ELLINGER, HEYMANN u KLEIN. Arch. exper Path. u. Pharmakol 91, 1 (1921). — [49] REIN: Physiol. d. Menschen, 8. Aufl , S. 250 Berlin Heidelberg: Springer 1947 — [50] HÖBER· Naturwiss 31, 144 (1947). — [51] KELLER Elektrizität in der Zelle, 3. Aufl. Mährisch-Ostrau· Kittls Nachf. 1932. — [52] FREY, E : Arch. exper. Path. u. Pharmakol 202, 646 (1943). (In der letzten Säule ein Rechenfehler) — [53] DRESER· Arch exper. Path. u. Pharmakol. 29, 303 (1892). — [54] GALEOTTI: Arch f. Anat. 1902, S 200. — ROHRER: Pflugers Arch. 109, 375 (1905) — CUSHNY: Absonderung des Harnes, ubers. von NOLL u. PUSCHEL. Jena· Fischer 1926. — Hdb. norm u path. Physiol. IV, 328 (1927) — [55] REIN: D. Physiol. als Ausgangs- u. Auswirkungsgebiet des J R Mayerschen Energiegesetzes, Nova Acta Leopoldina (Abh d Kais. Leopold -Carol. Dtsch. Akad d. Naturforsch) Halle (Saale) 1942. — [56] REIN: Einf. i. d. Physiol. d. Menschen. Berlin: Springer 1936. — [57] FREY, E.: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 165, 621 (1932). — [58] STRAUB: in Lehrb inn. Med. II, 2 Aufl., S. 2. Berlin: Springer 1939. — [59] REHBERG: zit nach POPPER u. MANDEL, Erg inn. Med. 53, 696 (1937) — [60] GREMELS: in BECHER, Nierenkrankheiten I, S 79. Jena Fischer 1944. — [61] MAYRS u. WATT: J Physiol. 56, 120 (1922). — [62] CUSHNY: The secretion of the urine, London 1917 — [63] KERPEL-FRONIUS: Z. exper. Med. 85, 235 (1932) — [64] POPPER u. MANDEL. Erg inn Med. 53, 685 (1937) — [65] GOLDRING u CHASIS. Hypertension and hypertensive Disease. New York The Commonwealth Fund 1944 — [66] GLIMSTEDT: Bull. Schweiz. Akad med Wiss. 3, 182 (1947)

XII. Kanälchenfunktionen im einzelnen.

1. Aufnahme (Rückresorption).

a) Wasser.

Überblicken wir bei Warmblutern den Harn in seiner durchschnittlichen Konzentration, so finden wir, daß diese über der Blutkonzentration (δ — 0,56°, spezifisches Gewicht 1010 der Blutflüssigkeit ohne Proteine) liegt, eine Stufe, die bis zu einem Δ —3,0° und spezifischem Gewicht von 1030 und daruber reichen kann Es ist moglich, daß eine solche Eindickung des provisorischen Harns entweder auf dem Wege einer Hinzufugung von harnpflichtigen Stoffen in hoher Konzentration oder auf dem Wege einer Wasseraufnahme durch die Kanälchen stattfindet. Da die Menge des definitiven Harnes mit durchschnittlich 1,5 Liter pro Tag kleiner als die des provisorischen ist, muß man fur die Konzentrierung des Harns gegenuber dem Blut den letztgenannten Vorgang annehmen Hierin stimmen die Ansichten fast aller Untersucher uberein. Eine Harneindickung dem Blut gegenuber ist allerdings nur bei den Landtieren möglich, welche uber eine Schleifenbildung der Kanalchen verfugen, exstirpiert man diese im Mark gelegenen Nephronanteile, so geht die Niere sofort ihrer Konzentrationsmoglichkeit verlustig (RIBBERT[1], MEYER[2]).

Das umgekehrte Experiment wurde von DANILOV und Mitarbeitern[3] mittels Rindenexstirpation angestellt. Das Ergebnis ist der Markexstirpation ähnlich· Abnahme der Harnkonzentration und Harnmenge und Verzögerung der Harnstoffausscheidung.

Der Vorgang der Anreicherung der Harnfixa im Harn ist jedenfalls an die Anwesenheit der HENLEschen Schleifen gebunden.

Es konnte sichergestellt werden, daß Hypophysenhinterlappenhormon di Wasserbearbeitung durch die Niere reguliert, dergestalt, daß bei geringer Hormon konzentration im Blut eine Wasserdiurese, bei hoher eine Wassereinsparung un damit Harnkonzentrierung bewirkt wird (Kap. VI). Der Angriffspunkt des Hor mons liegt zweifelsfrei in der Niere selbst (JANSSEN[4] u. a.). Nach der Theori von CUSHNY[5] werde in den Kanälchen eine „LOCKEsche Lösung" rückresorbiert „Der Glomerulus bietet dem Tubulus eine Flüssigkeit dar, wie sie im Blut zirkuliert, und der Tubulus führt dem Blute eine Flüssigkeit zu, die den Bedürf nissen der Gewebe angepaßt ist, während der Rest im Urin zur Ausscheidun kommt", wie sich ELLINGER[6] zur Charakterisierung dieser Anschauung aus drückt. Da diese Annahme CUSHNYS, so einfach sie aussehen mag, oft den Tat sachen nicht gerecht wurde, ist sie von einer Reihe von Autoren modifizier worden, um sie den komplizierten Verhältnissen, wie sie in der Niere gegebe sind, anzupassen; die Annahme übergroßer Filtratmengen wurde jedoch bei behalten (z. B. REHBERG[7], GREMELS und POULSSON[8] und GREMELS[9], SMITH[10] FUCHS und POPPER[10] und eine Reihe anderer Autoren). GREMELS[9], der mit de REHBERGschen Kreatininmethode der Filtratbestimmung arbeitete, kommt z folgendem Schluß (S. 77): „Es erfolgt in den oberen Hauptabschnitten eine Reabsorption von Wasser, Chloriden, Phosphaten, Bicarbonaten, Aminosäuren und Zucker, wobei der letztere bis zu einem gewissen Blutzuckergehalt von etwa 0,150% quantitativ aus dem Filtrat verschwindet. Dabei werden 80—90% de filtrierten Flüssigkeit in den oberen Hauptabschnitten reabsorbiert. Die weitere Einengung findet wohl im wesentlichen durch Rückdiffusion von Wasser im Abschnitt der HENLEschen Schleife statt, wobei neben dem Wasser ein Teil des Harnstoffs und der Harnsäure wieder aufgenommen wird." Nach SMITH[11] soll sich der Einengungsvorgang des Harns ähnlich vollziehen, ein Prozeß, der in zwei Stadien der Wasserwiederaufnahme durch das tubuläre System erfolge: im proximalen Tubulus eine „obligatorische" isosmotische H_2O-Reabsorption, die etwa 100 cm³ von 120 cm³ Glomerulusfiltrats betrage, da unter normalen Bedingungen die als endgültiges Harnquantum vorkommende Menge hierüber nicht hinausgehe; die im distalen Tubulus „fakultative" H_2O-Reabsorption, die infolge ihres sehr veränderlichen Ausmaßes das Variationsvermögen der Harnkonzentration ermögliche. Durch Anwendung der Ausdrücke „Reabsorption" und „Rückdiffusion" soll offenbar einerseits eine aktive Beteiligung der Tubuluszellen, andererseits eine passive der Zellen der Schleife bezeichnet werden. Daß tatsächlich im Tubuluslumen ein Anreicherungsvorgang besteht, haben WEARN und RICHARDS[11] mittels Tubuluspunktion nachgewiesen. Auch v. MÖLLENDORFF[12] konnte auf Grund seiner ausgedehnten Studien der Farbstoffausscheidung zu dem Schluß kommen, daß die Einengung des Harns in den Tubuli — von proximal nach distal an Stärke abnehmend — zustande komme und daß auch die weiteren Anteile der Kanälchen (Markkanälchen) sich an der Wasserrückresorption beteiligen, da dort zuerst Farbcylinder aufzutreten pflegen.

Nach Anführen nur einiger Beispiele aus der fast unübersehbaren Literatur dieses Gebietes kann man demnach folgern, daß eine Flüssigkeitsaufnahme in den gewundenen Tubuli I und vielleicht auch den geraden Anteilen der Kanälchen (HENLEsche Schleife) vorliegt. Es sollen also die Tubuli contorti I — wie auch GREMELS[1] annimmt — die Haupteindickungsarbeit verrichten, während nach Ansicht von FUCHS und POPPER[11] diese Funktion der Harnkonzentrierung den HENLEschen Schleifen obliege.

Nun wird angenommen, daß auch bei der Wasserdiurese der gleiche Vorgang wie bei der Eindickung des provisorischen Harns vorliegt, daß nämlich von den Tubuli die Stoffe aus dem Glomerulusfiltrat entnommen werden, die nicht im

definitiven Harn vorhanden sind, daß also unter anderem fast das gesamte Kochsalz des Filtrates bei der Wasserdiurese aus dem provisorischen Harn verschwände. Dies wurde z. B. beim protrahierten Wasserversuch von VOLHARD[14], wo — nach Berechnung auf den ganzen Tag — 70 Liter Harn entleert werden wurden, eine Wiederaufnahme von etwa 400 g Kochsalz darstellen. Und zwar müßte diese Rückresorption immer besser vor sich gehen, je schneller das Glomerulusfiltrat die Kanälchen passiert, was recht unwahrscheinlich anmutet. Wir konnten früher (Kap. V, 1) zeigen, daß der Harn einer hypophysär-diencephalen Polyurie sich in vitro durch Eindampfen „normal" machen läßt, wie ein normaler Harn durch Verdünnen auf die Zusammensetzung des polyurischen zu bringen ist.

Von GREMELS und POULSSON[8] wurde am STARLING-Präparat gefunden, daß bei starken Diuresen (offenbar Wasserdiuresen, in denen sich ja die Präparate befinden) trotz fortschreitender hoher Harnverdünnungen die Kochsalzkonzentration plötzlich an einem bestimmten Punkt (Konzentrationsindex für Kreatinin nur 4—5) stark ansteigt (Abb. 7 und 8 der Arbeit[8]). Die Verfasser deuten dieses Verhalten als eine plötzliche Abnahme der Reabsorptionskapazität der Tubuluszellen infolge Erhöhung der Tubuluspassagegeschwindigkeit. Man kann aber aus den mitgeteilten Zahlen der Tab. 7 und 8 ersehen, daß es sich bei diesem Punkt um die ausführlich auseinandergesetzte Umschaltung der Wasserdiurese auf eine Filtrationsdiurese (hier NaCl-Diurese) handelt. Durch den großen Wasserverlust der Präparate bei sehr starken Diuresen kommt es zu dauerndem Anstieg der Serumkochsalzkonzentration. Als Ausdruck der nun eingetretenen Filtrationsdiurese erniedrigt sich — wie immer bei diesen Diuresearten — die Harnstoffkonzentration des Harns z. B. von 336 auf 105 mg%, während diejenige von Kochsalz von 59 auf 605 mg% im Harn ansteigt, im Blut sind zu dieser Zeit 935 mg% Kochsalz enthalten. Es kommt also infolge der besonderen Verhältnisse der Präparate eine Umschaltung von der Wasserdiurese auf eine Filtrationsdiurese zustande, die durch den hohen Serumkochsalzgehalt ausgelöst wird. Wir machten an Hand von zahlreichen eigenen Experimenten auf die Dominanz der Filtrationsdiuresen vor anderen Diuresen und Harnbereitungsarten aufmerksam (Kap. X und XI). Dieses Verhalten geht zweifellos sehr schön aus den von den Verfassern mitgeteilten Analysen von Harn und Serum hervor und gibt gleichfalls eine volle Erklärung dafür ab, warum „die Kochsalzkonzentration im Urin den Serumwert erreichen, aber ohne Hypophysenhinterlappeneinfluß ihn nie übersteigen" kann (S. 88[8]). Die Annahme einer plötzlichen Minderung der sogenannten Reabsorptionskapazität der Tubuluszellen für Kochsalz stellt sich also als das Umschalten der im Präparat herrschenden Wasserdiurese auf eine Filtrationsdiurese heraus.

Es sei noch kurz auf die Vorstellungen von der „Rückdiffusion" in den Schleifen eingegangen. Bestände eine Diffusionsmöglichkeit als solche, so müßte sich der in den Schleifen befindliche Harn jeweils dem Blut wieder angleichen, nachdem er in den Tubuli contorti I eine Veränderung erfahren hätte; es würde also durch Diffusionsvorgänge in den Schleifen der Effekt der Tubulustätigkeit redressiert und es entstünde wiederum ein Glomerulusfiltrat, wenn Diffusionsgleichgewicht eingetreten wäre.

Daß für die Eindickungsarbeit im Sinne einer Wasserrückresorption physikalische Kräfte, nämlich Überdruck des in den Tubuli fließenden Harns über den peritubulären Blutdruck, eine Rolle spielen, hat E. FREY[15] 1906 erstmalig angenommen, später haben sich (1938) auch FUCHS und POPPER[11] zu einer solchen Ansicht bekannt.

Durch Fortleitung des Blutes auf die rundmaschigen Capillaren, die die Tubuli umspinnen, kann eine Druckangleichung auch des Blutdruckes an den Harndruck entstehen und eine Aufhebung der Wasserrückresorption bewirken. Ist dagegen — wie gewöhnlich —

der vom Glomerulus her auf dem Tubulusharn lastende Druck größer als der in den peritubulären Capillaren, so mußte daraus *eine Wasserrückresorption und damit Harneindickung* ermöglicht werden konnen. Es hinge demnach die wassereinsparende Arbeit der Niere von der in bestimmter Weise lokalisierten Druckverteilung innerhalb ihres Capillargebietes ab. Daß tatsächlich eine Blutumlenkung innerhalb der Niere je nach ihrem Funktionszustand besteht, haben wir bereits ausführlich auseinandergesetzt (Kap. X). Und es liegt nahe, solche mit der Blutverteilung naturlich auch einhergehenden Druckverteilungen auf bestimmte Gefäßprovinzen innerhalb der Niere für die Harnbereitung heranzuziehen. Aus dem Verhalten des Ureterendruckes beim Kaninchen zog E. FREY[15] zuerst diese Schlüsse auf physikalische Vorgange. Es wurde namlich gefunden, daß bei eingedicktem, konzentriertem Harn der Ureterendruck niedrig ist, während er bei einer Wasserdiurese dem Blutdruck in der Niere gleicht; liegt eine Glomerulusdiurese vor, so erreicht der Ureterendruck die Höhe des Blutdruckes zu derselben Zeit, wo der Harn die Konzentration des Blutes aufweist. Dies sind in der Tat deutliche Hinweise, daß innerhalb der Niere sich Druckveranderungen abspielen, die im Verein mit den geschilderten Durchblutungsänderungen jeweils geänderte Druckgefalle zwischen Capillaren und Tubulusinhalt mit positivem oder negativem Vorzeichen und somit auch *Variationen der Wasserbearbeitung in der Niere* bedingen; der Ureterendruck ware demnach Ausdruck des Blutdruckes im Capillarsystem der Niere. Es kame dann bei *der gefundenen Blutverteilung innerhalb der Niere nicht ausschließlich die Durchströmung* oder Ernahrung gewisser Nierenprovinzen in Frage, sondern die Verteilung des Blutes innerhalb des Organs würde vielmehr auch eine solche des Blutdruckes darstellen (*Pressodynamik*).

Wenn auch die Druckverhältnisse für die Richtung der Wasserwanderung maßgebend sind und die Ursache dieses Austauschs sein können, so werden sie sich doch offensichtlich nur an den intakten Epithelien der Tubuli auswirken, deren Aufgabe es ist, die gelösten Stoffe bei dieser Wasserwanderung nicht mit *aufzunehmen*. Schädigt man nämlich die Tubulustätigkeit durch Unterbrechung der Sauerstoffversorgung (Abklemmen der Nierenarterie nach MARSHALL und CRANE[16] und STOLL und CARLSON[17], Cyanvergiftung am Pumpen-Lungen-Nieren-Praparat nach STARLING und VERNEY[18] und Abkühlen nach WINTON[11]), so erhalt man einen Harn, der einem Glomerulusfiltrat sich nähert oder ihm gleicht, und HÖBER und MACKUTH[20] und YASUDA und YAMAMOTO[21] konnten am Kaltblüter eine Blausäureoligurie feststellen. Diese Befunde sind gemeinsam so zu interpretieren: *bei Fröschen wird die Wasserabsonderung (hypotoner Harn!)* durch Blausaure gehindert; bei Warmblütern wird die Eindickungsarbeit ebenfalls durch Blausaure, Asphyxie oder Kälte verhindert (oder an der isolierten Niere die Harnverdunnung). Sowohl Eindickungsarbeit wie Verdünnungsarbeit der Niere, die in die gewundenen Kanälchen lokalisiert wurden, sind von einer *ungeschädigten* Tubulusfunktion abhängig; vergiftet man sie z. B., so geht die Niere zu einem Harn über, der einem Ultrafiltrat gleicht und unter anderem keine Merkmale der *Wasserbearbeitung im Sinne der Verdünnung oder Eindickung* mehr zeigt. Daraus wird man zu der Ansicht geleitet, daß auch eine intakte Tatigkeit der Tubuluszellen für die Wasserbearbeitung vorliegen muß. Ja, es ist offenbar die Sauerstoffzufuhr notwendig, „um den steady state der Zelle zu erhalten“ (nach Untersuchungen von HÖBER[22] und solchen anderer Autoren, über *die der Verfasser berichtet*). DAVIDS[23] konnte einen ähnlichen Vorgang bei der Froschniere, die sich im Dauerzustand einer Wasserdiurese befindet, nachweisen, nämlich eine *Aufhebung der osmotischen Leistung der Niere durch* Narkotica; und der Einfluß der Narkotica auf die Kettenreaktionen der Fermente ist ja bekannt. Dies ist insofern interessant, als man auch beim *Warmblüter*, wie erwähnt (Kap. V, 3), nach Narkose eine Wasserdiurese vermißt (E. FREY), wie man bei der hypophysär-diencephalen Oligurie des Menschen durch Narkose (und *orale Wassergabe*) *eine* solche hervorrufen kann (J. FREY, Kap. I).

Der Eindickungsvorgang des provisorischen Harns vollzieht sich im Verlaufe der Tubuluspassage durch *Wasserwiederaufnahme*, vornehmlich in den gewundenen Kanälchen. Im Kap. V, 1 wurden Versuche mitgeteilt, die ergeben, daß durch Hinzufügen reinen Wassers zum Harn ein solcher wie *bei Wasserdiurese*

und durch Entnahme reinen Wassers ein solcher wie bei starker Konzentration des Harns vorgefunden wird (J. FREY). Daraus ist für die vorliegende Frage zu folgern, daß auch innerhalb der Niere als Vorgang der Konzentrierung des provisorischen Harns die Wasserwiederaufnahme in den Tubuli in Form reinen Wassers vor sich geht. Diese Folgerung läßt sich besonders aus der Umkehr der Feststellung von E. FREY (Kap. V, 3, Abb. 4) ziehen, daß bei der Wasserdiurese eine Reziprozität zwischen Harnmenge und Gesamtkonzentration besteht, indem sich das Harnvolumen umgekehrt wie seine Konzentration an harnpflichtigen Stoffen verhält. Für die Vorstellung, daß die Niere mit reinem Wasser umgehen kann, sei daran erinnert, daß das Organpaar ja tatsächlich eine dem destilliertem Wasser sehr nahekommende Flüssigkeit als definitiven Harn liefern kann, wie jeder feststellen muß, der in der Klinik einen sogenannten Wasserversuch ausführen läßt.

Infolge der Unmöglichkeit großer Filtratmengen aus dem Glomerulus entfallen alle daran geknüpften Vorstellungen über „Reabsorption" und „Rückdiffusion" großer Wassermengen; vor allem ist es deshalb abzulehnen, daß eine Wasserdiurese oder analoge Absonderungszustände (hypophysär-diencephale Polyurie) eine „Reabsorptions"-Minderung für Wasser in den proximalen Tubuli darstellen könnten.

Die Wasserbearbeitung durch die Niere ist ebenso an eine normale Zelltätigkeit der Tubuli contorti gebunden (hier ist der Ansicht GREMELS'[9] voll zuzustimmen) wie an eine normale Struktur derselben. Die zuletzt zitierten Versuche der Vergiftung und Schädigung der Tubulusepithelien durch Kälte und anderes mit dem daraus folgenden Übergang in eine reine Filtrationsdiurese unterstreichen wiederum unsere frühere Feststellung, daß es die tubuläre Leistungsfähigkeit ist, die die Nierengefäße in einem Dauertonus hält (J. FREY); ist die Leistungsfähigkeit der Tubuluszellen sogar vollkommen aufgehoben, so resultiert daraus diejenige Gefäßweiten- und Druckumstellung innerhalb der Niere (Kap. X), die unter Heranziehung von jetzt filtrierenden Kompensationsflächen eine Filtrationsdiurese bewirkt (J. FREY, Kap. XI), und die wir auch ohne Leistungsminderung der Tubulusepithelien durch Verabfolgung gefäßdilatierender Mittel (z. B. Purinkörper) pharmakologisch erzwingen können.

Daß aber bei der normalen Eindickungs- und Verdünnungsarbeit der Niere ebenfalls physikalische Kräfte als positive oder negative Druckstufen zwischen peritubulärem Blut und intratubulärem Harn (Druckverteilungsvorgang zu bestimmten Provinzen der Nierencapillaren) eine bedeutsame Rolle spielen, ist aus den Ergebnissen des Experiments als sichergestellt anzusehen (E. FREY).

b) Zucker.

Neben der Aufnahme von Wasser in den Tubuli läßt sich aber auch eine solche von einigen Harnfixa und anderen, nicht im definitiven Harn erscheinenden Stoffen aus dem vom Glomerulus gelieferten provisorischen Harn nachweisen. Zuerst sei der Traubenzucker erwähnt, der unter normalen Bedingungen nicht im definitiven Harn enthalten ist, obwohl er vom Glomerulus ultrafiltriert wird, wie die Untersuchungen des Kapselharns zeigen (WEARN und RICHARDS[11]). Als Ort der Rückaufnahme der Glucose werden nach Punktionsversuchen vornehmlich die proximalen Teile der gewundenen Kanälchen angesehen (WHITE und SCHMITT[24]; WALKER und HUDSON[25]), während die Tubuli II ein solches Vermögen nicht besitzen.

Eine besondere Beeinflussung der zuckerbearbeitenden Tätigkeit der Niere kommt dem *Phlorrhizin* zu.

Es veranlaßt eine Ausscheidung von Zucker im Harn, ohne daß damit eine Hyperglykämie verknüpft ist, wie zuerst v. MERING[26] feststellte; er führte die Zuckerausscheidung auf eine

Nierenwirkung zurück. Dieser Schluß wurde durch die Untersuchungen von ZUNTZ[27] sichergestellt: er fand, daß zunächst nur diejenige *Niere Zucker ausschied, in deren Arterie die* Injektion von Phlorrhizin erfolgte, erst später war Glucose im Harn der anderen Niere nachweisbar. Auch die isolierte Niere antwortet auf Phlorrhizingaben mit Zuckerausscheidung, wobei der Blutdurchfluß unbeeinflußt bleibt, wie PAVY, BRODIE und SIAU[28], SCHWARZ[29] und BRODIE und BARCROFT[30] beschrieben. Dabei ist nach den beiden letzten Autoren der Sauerstoffverbrauch der Niere stark gesteigert, was besonders hervorgehoben sei.

Der *Angriffspunkt des Phlorrhizins liegt zweifellos im Tubulusepithel*, worauf ja schon der vermehrte Sauerstoffbedarf hinweist. Obwohl eine beachtliche Reihe von Untersuchungen über den Phlorrhizindiabetes vorliegt, ist es bis heute nicht gelungen, den Mechanismus dieser Diabetesart zufriedenstellend aufzuklären. Es wurde angenommen, daß durch Phlorrhizin die für die Resorption der Glucose wichtigen *Phosphorylierungs- und Dephosphorylierungsvorgänge* des Zuckers (VERZÁR[31]) gehemmt und dadurch die Tubulusaufnahme verhindert wird (LUNDSGAARD[32], POULSSON[33]), hierfür schien die Besserung des Phlorrhizindiabetes durch Lactoflavin und Corticosteron zu sprechen (LUNDSGAARD[32]). *Dagegen beeinflußte nach* HOFF[34] das Nebennierenrindenhormon den *Phlorrhizindiabetes wenig, nach* LANGEKKER[35] *gar nicht; am Menschen fanden das* gleiche ROBBERS und WESTENHOEFFER[36] (auch beim renalen Diabetes), ebenso BARTELHEIMER[37].

ROBBERS und WESTENHOEFFER[36] stellten dabei fest, daß die Zuckerausscheidung fast *völlig unabhängig von der sonstigen Nierentätigkeit verläuft,* z. B. *von der Diurese:* Von 5 Personen wurden nach Phlorrhizin bei einem Wasserstoß von 1500 cm³ im ganzen 110,1 g Zucker ausgeschieden, beim Konzentrationsversuch 111,1 g Zucker; dies spricht zweifellos *für eine Sekretion des Zuckers*, weil sich doch wohl bei alleiniger Ausscheidung durch Filtration die Mengen ändern mußten.

Daß der Phlorrhizindiabetes nicht als Phosphorylierungshemmung erklärt werden kann, ist aus dem Befund HOFFS[34] zu erkennen, daß bei *Monojodessigsäurevergiftung, die nach* VERZÁR und *Mitarbeitern*[31] *eine Phosphorylierungsstörung* verursacht, keine Glucosurie zustande kommt. Schon aus Versuchen von MOSBERG[38] (1902) an der Froschniere zeigte sich, daß durch Phlorrhizin auch nach Ausschaltung der Glomeruli (Unterbindung der Nierenarterie) bei Erhaltensein der Renoportalvene *eine Glucosurie entsteht, es wurde deshalb auf eine Zuckerausscheidung* aus den Tubuluszellen geschlossen. Das gleiche fanden mit derselben Versuchsanordnung BAINBRIDGE und BEDDARD[39]. Weiter interessiert der Befund der Zuckerausscheidung nach Phlorrhizin, wie ihn SMITH[41] nach WALKER und HUDSON abbildet für die *Frage der Behandlung des provisorischen Harns in den Tubuli: es werden* die Harnwege als Abszisse, das Verhältnis des Zuckers im Harn zum Zucker im Blut als Ordinate aufgetragen; die Punkte für den Glomerulus liegen bei 1,00 und sinken im proximalen Tubulus bis etwa 0,1, wie sie auch für den distalen Tubulus und Ureter gelten. Bei der *Phlorrhizinvergiftung* dagegen bewegen *sich die Punkte für den proximalen* Tubulus zwischen *1,10 und 1,50.* Man kann daraus — wie geschehen ist — auf eine starke Traubenzuckerresorption in den proximalen Tubuli, die nach Phlorrhizin wegfällt, ebenso wie auf eine Sekretion des Zuckers unter Phlorrhizin in diesem Tubulusabschnitt schließen — was nicht geschehen ist. *Letzteres liegt näher, da der Froschharn ja* gegenüber seinem *Blut hypoton* ist; weniger nahe liegt es, an eine stärkere Wasserrückresorption unter Phlorrhizin als unter normalen Bedingungen zu denken. In neuerer Zeit haben PFEFFER und WETZEL[41] und WETZEL[42] zeigen können, daß beim phlorrhizinvergifteten Hund *Lactoflavin, Lactoflavinphosphorsäure* und Nebennierenrindenhormon keine Verminderung der Zuckerausscheidung bewirken; daß ferner auch an phlorrhizinvergiftetem Lebergewebe eine gleiche Atmungssteigerung wie bei unvergiftetem Gewebe eintritt, „die von VERZÁR bei der Resorption der Glucose aus dem Darm *festgestellte Wirkung der Lacto-*

flavinphosphorsäure und des Nebennierenrindenhormons hat anscheinend keine Bedeutung für die Rückresorption der *Glucose* aus den gewundenen Harnkanälchen" (PFEFFER und WETZEL[41], S. 395). Einen neuen Gesichtspunkt brachten HOUSSAY und BIAZOTTI[43] (1931) in dieses Problem, als sie zeigten, daß die Phlorrhizinglucosurie bei Hypophysektomie viel geringer ausfällt, wie auch Thyreoidektomie (LOMBROSO[44]) und Adrenektomie (COGO und MIGLIORINI[45]) den gleichen Erfolg hatte. Diese Eingriffe in die hormonalen Steuerungen offenbar auch in der Niere selbst deuten darauf hin, daß das Wesen des Phlorrhizindiabetes nicht auf einer Störung der Zuckerphosphorylierung beruht, wie z. B LUNDSGAARD[32] annahm Bei Phlorrhizinvergiftung von Affen erniedrigte sich das Verhältnis der Kreatininclearance zur Inulinclearance — Clearance ist ein Maß für die Ausscheidung —, das sonst bei 1,25 liegt, auf 1,0 unter gleichzeitigem Absinken der Inulinclearance von 110 cm³ auf 66 cm³, also auf 60% (SMITH und CLARKE, zitiert nach SPÜHLER[46], S. 23). Dementsprechend mußte die Kreatininclearance auf 48% abgefallen sein. Etwa anzunehmen, daß unter Phlorrhizin der Zucker nicht resorbiert würde, Kreatinin und Inulin aber unter dieser Substanz jetzt eine tubuläre Wiederaufnahme erführen, ist wohl sehr unglaubwürdig Die amerikanischen Autoren entscheiden sich deshalb für eine Kreatininausscheidung durch die Tubuli. Man ersieht aus den Versuchen, daß Phlorrhizin die Anschauungen über die Ausscheidung von Kreatinin und Inulin verwirrt: die *Autoren, die mittels dieser Stoffe (und auch des Phlorrhizinzuckers) die Filtrationsgröße bestimmen wollen*, sind gezwungen, bald eine Rückresorption eines dieser Stoffe, bald eine Sekretion anzunehmen. Derartige Berechnungen der Glomerulusfiltratmengen sind demnach als sehr unsicher zu bezeichnen. Die Entscheidung aber, ob die Funktion der Tubuli ausschließlich in einer Wiederaufnahme besteht oder ob diese Nierenzellen auch eine Ausscheidung von Stoffen besorgen können, liegt tatsächlich in dem Nachweis einer „maximalen" oder „minimalen" Menge des provisorischen Harns begründet, hiermit ist ein Angelpunkt für das Verständnis der Harnbereitung gegeben.

Die Unsicherheit des Fragenkomplexes der Phlorrhizinvergiftung geht auch aus dem uneinheitlichen Verhalten der Phlorrhizindiuresen hervor. sie verlaufen manchmal nach dem Typ der Filtrations-, manchmal nach demjenigen der Wasserdiuresen (E FREY[16])

Bei der Glykosurieform des *Diabetes mellitus* liegen die Verhältnisse für die Deutung ähnlich Allgemein ist man geneigt, anzunehmen, daß die Glykosurie dadurch zustande komme, daß das maximale tubuläre Rückresorptionsvermögen für Glucose infolge hohen Blutzuckers vermindert sei; allerdings müßte man dann eine bessere Tubulustätigkeit im Sinne der Glucoserückresorption annehmen, da die sogenannte Nierenschwelle bei Diabetes ja gegenüber den Gesunden immer erhöht gefunden wird. Es gibt eine ganze Reihe von Befunden, die sich hiermit nicht vereinbaren lassen Mit Recht macht SPÜHLER[47] auf das bisher zu wenig beachtete und als unerklärbar angesehene Verhalten des Anstieges der Nierenschwelle bei Auftreten einer Nephrosklerose aufmerksam, „welches so weit gehen kann, daß selbst bei hohen Blutzuckerwerten von über 400—500 mg% eine Glykosurie ausbleiben kann". Wir sehen, daß trotz Weiterbestehens des Diabetes mellitus mit Fortschreiten des Nierenleidens in Form der Sklerose-Zirrhose (SPÜHLER und ZOLLINGER[48] weisen besonders auf die glomerulosklerotischen Veränderungen im Sinne KIMMELSTIEL-WILSONS hin) eine erhebliche Besserung der Glykosurie zu konstatieren ist.

Die Glykosurie bei Diabetes mellitus ist also ebensowenig wie beim Phlorrhizindiabetes durch eine Rückresorptionsstörung allein zu erklären; das Verhalten der sogenannten Nierenschwelle gäbe uns bei Beharren auf dieser Ansicht ähnliche Rätsel auf.

Auf jeden Fall laßt sich durch Experimente hinreichend belegen, daß der mit dem provisorischen Harn ausgeschiedene Zucker normalerweise in den proximalen Tubulusanteilen wieder aufgenommen wird. Über die Größe eines solchen Wiederaufnahmevermögens hat man sich durch Messung des „maximalen tubulären *Reabsorptionsvermögens*" (*maximal tubular reabsorptive capacity*) Vorstellungen zu machen versucht. GOLDRING und CHASIS[121] (S. 56 und 67) geben hierfür 300 bis 375 mg Glucose/min an (Glucosekonzentration im Plasma mal Glomerulusfiltratmenge minus Glucosemenge im definitiven Harn; T_{mG}), allerdings ist bei dieser Berechnung die mittels Inulin bestimmte und demnach auch die *reabsorbierte Menge des Glomerulusfiltrats* viel zu groß, so daß T_{mG} demnach viel niedriger zu veranschlagen ist.

c) Harnfixa.

Fur die Ansichten über die *Kochsalz*rückaufnahme im Tubulussystem dürften keine besonderen Schwierigkeiten mehr bestehen. Da das Kochsalz *in verhältnismäßig starker Konzentration im Blut* vorhanden ist (600 mg %) und im definitiven Harn in Mengen von etwa 10—15 g taglich bei normaler gemischter Kost erscheint[49], so muß — falls man nicht sehr kleine Glomerulusfiltratmengen annimmt — auf jeden Fall eine Wiederaufnahme aus dem provisorischen Harn stattfinden. Eine tabellarische *Zusammenstellung der Kochsalzmengen, die aus dem Tubulusharn wieder aufgenommen werden*, verglichen mit den in verschiedener Große angenommenen Mengen des provisorischen Harns, orientiert am besten und schnellsten hieruber (Kochsalzgesamtmenge des Körpers etwa 150 g):

Menge des provisor. Harns Liter/Tag	NaCl Menge d. provis. Harns g/Tag	wieder aufgenommene NaCl-Menge im Tubulus g/Tag*)	Verhältnis der ausgeschiedenen NaCl-Menge (def. Harn) zur rückresorbierten (aus prov. Harn)
1,5	9	6 vom Tub. ausgesch.	
2,5	15	0	
3,0	18	3 „ „ ruckres.	1 : 0,2
5,0	30	15 „ „ „	1 : 1,0
10,0	60	45 „ „ „	1 : 3,0
100,0	600	585 „ „ „	1 : 39,0
200,0	1200	1185 „ „ „	1 : 790,0

* Bei 15 g NaCl/Tag im definitiven Harn

Nimmt man sehr kleine Glomerulusfiltratmengen (*provisorischer Harn*) *an*, so mußte unter 2,5 *Liter/Tag eine* zusätzliche Ausscheidung von NaCl durch die Tubuli *vorliegen*, um die gewöhnliche Menge von etwa 15 g NaCl/Tag im definitiven Harn zu liefern. Dies konnte experimentell widerlegt werden (E. FREY, Kap. IX). Bei 5 Liter/Tag provisorischen Harns *wird die Halfte des filtrierten* Kochsalzes rückresorbiert, während *bei ubergroßen* Filtratmengen dementsprechend *riesige* Kochsalzmengen vom Glomerulus filtriert und vom Tubulus wiederaufgenommen würden. Bei 25 Litern Glomerulusfiltrat würde demnach in 24 Std das gesamte Kochsalz des Körpers filtriert werden. *Als Ort der* Wiederaufnahme kommt nach den *unnachahmlichen* und bewunderungswurdigen Versuchen RICHARDS' der *distale* Tubulusabschnitt (Schaltstück) in Frage (zitiert nach WILBRANDT[50]). Da der definitive Harn des Frosches ja verdünnter als das Blut ist, konnte diese Konzentrationsabnahme an Kochsalz ebensogut durch eine Wasserausscheidung in diesem *Nephronanteil gedeutet* werden.

Wir wissen bereits, daß *Kochsalz* unter normalen Bedingungen immer zum Teil rückresorbiert wird, und werden sehen, warum dieser Umstand bei der Ausscheidung von Schlacken von Wichtigkeit ist (Kap. XIII, 2).

Als Prototyp der „harnpflichtigen" Stoffe kann der *Harnstoff* gelten, der in Mengen von 30—40 g/Tag[49] im definitiven Harn erscheint Nehmen wir eine Tagesmenge von 30 g und eine Blutkonzentration von 30 mg% an, so mußten 10 Liter provisorischen Harns aus den Glomeruli geflossen sein, wenn die Tubuli fur die Harnstoffausscheidung keine Mitbeteiligung besaßen; es mußte bei einer Glomerulusfiltratmenge unter dieser Quote eine Mitausscheidung, oberhalb derselben dagegen eine Ruckabsorption oder Ruckresorption in den Tubuli stattfinden Wenn man auf dem Standpunkt steht, daß die Tubuli nicht in der Lage seien, vom Blut in den Tubulusharn eine Ausscheidung oder ein Dazufugen (fruher sagte man „Sekretion") von harnpflichtigen Stoffen vorzunehmen, so ist man gezwungen, fur jede der harnpflichtigen Substanzen eine Mindestfiltratmenge anzunehmen, die sich aus der jeweiligen Blutkonzentration und der absoluten Tagesausscheidungsmenge dieses Stoffes ergibt; fur den Harnstoff wurde eben diese Berechnung ausgeführt, im vorausgegangenen auch fur das Kochsalz. Bei Vorstellungen uber die Harnbereitung unter Ablehnung jeglicher Sekretion durch die Tubuli ist man weiter gezwungen, nach Stoffen zu suchen, die durch die Nierenarbeit gegenuber dem Blutplasma oder dem provisorischen Harn im definitiven Harn die hochste Konzentration erfahren, da es ja nicht moglich ist, daß die Niere fur jeden der vielen auszuscheidenden Stoffe eine jeweils bestimmte Filtratmenge liefert Das waren z. B. Sulfat und Kreatinin, bei denen eine Konzentrierung von 1 60 bzw 1 · 100 eintritt[49]. Alle anderen Substanzen, bei denen das Verhaltnis von Blut zu Harn geringer ist, müßten dann einer Ruckresorption in den Tubuli unterworfen sein, was nach der Kreatininberechnung vor allem ausgerechnet gerade fur den mengenmaßigen Hauptbestandteil des definitiven Harns, den Harnstoff, der Fall wäre So sollen z. B. nach SPUHLER[47] etwa 50% des filtrierten Harnstoffs rückresorbiert werden Der Anstoß zu dieser Ansicht ging von CUSHNY[5] aus, dem eine große Menge von Arbeiten und Erklarungsbemühungen folgte, so daß sie heute sogar schon reichlich in das klinische Denken uberzugehen beginnt, ohne daß man sich noch daruber im klaren ist, daß dies lediglich eine Theorie ist, die auf nicht gesicherten Feststellungen basiert. Es ist in diesem Zusammenhang gleichgültig, ob man mit *Sulfat (CUSHNY[5]) oder Kreatinin (REHBERG[7]) oder Inulin* (RICHARDS, WESTFALL und BOTT[51]) oder mittels eines anderen Stoffes die Menge des Glomerulusfiltrats zu bestimmen glaubt Fur das Hauptprodukt der Niere, den Harnstoff, ist man bei sehr großen Filtratmengen (100—200 Liter/Tag) zur Annahme einer Ruckresorption in den Tubuli gezwungen Einige Autoren (z. B. FERRO-LUZZI[52], POPPER und MANDEL[13]) gingen dementsprechend so weit, daß sie das Zustandekommen einer Niereninsuffizienz als eine ubermaßige Wiederaufnahme von harnpflichtigen Stoffen bei einer Reihe von Nierenkrankheiten ansahen· „ihnen allen ' (den Nierenkrankheiten, z B chronischen Nephritiden, entzundlichen und vascularen Schrumpfnieren) „ist als Ausdruck der Tubulusschadigung die Ruckresorptionsstorung gemein, die sich einerseits in der verminderten Wasserresorption, andererseits in der erhöhten Schlackenresorption kundgibt" (POPPER und MANDEL[13], *S 739, Sperrdruck von uns weggelassen), so daß auch* FERRO-LUZZI[52] demzufolge von „Ruckresorptionsuramien" spricht, es ginge also der Organismus an Stoffen, von denen er sich bereits getrennt hat, durch Wiederaufnahme uramisch zugrunde Nach den genannten Ansichten galte dies fur den Harnstoff wie fur die anderen harnpflichtigen Substanzen. Wie wir sehen werden, ist eine solche Ansicht — abgesehen von der Ablehnung sehr großer Glomerulusfiltratmengen — auch nach experimentellen Befunden nicht haltbar (Kap. XII, 2)

Es ist zusammenfassend zu sagen, daß man nur auf Grund großer und ubergroßer Glomerulusfiltratmengen zu der Ansicht einer Wiederaufnahme von

e) Eiweiß.

Das Eiweiß passiert die normale Glomerulusmembran, wenn es kleinmolekular ist (Paraproteinose nach Apitz[73]); *ebenso werden bei Gefäßalterationen*, insbesondere durch Entzündungen, die Glomeruli wie andere Gefäßprovinzen für Kolloide durchlässig Randerath[74] hat sich *in histologischen Arbeiten* und experimentellen Untersuchungen vielfach mit diesen Problemen beschäftigt, vor allem mit der Wiederaufnahme von *Eiweißkörpern durch die Tubulusepithelien;* eine kritische Auseinandersetzung mit andersartigen Ansichten wurde ebenfalls geführt, weshalb zur näheren Orientierung *am zweckmäßigsten auf seine* zusammenfassenden Darstellungen verwiesen wird, die in erschöpfender Weise das Für und Wider der Anschauungen bringen (Randerath[74]).

Danach hatten Gérard und Cordier[75] die auf seine Veranlassung angestellten gleichen Untersuchungen von Hein[76] an den Salamandernieren dahingehend interpretiert, daß eine Farbstoff- bzw. Eiweißaufnahme durch die Tubuluszellen nur vom Kanälchenlumen her vor sich geht (wie auch v. Möllendorff[71] auf Grund seiner Studien der Farbstoffausscheidung zu dieser Ansicht kam), und zwar um so weiter proximal, je kleiner die Molekülgröße der verwandten Stoffe ist. Daß das Eiweiß z. B. bei den Albuminurien die Glomerulusmembranen passiert und damit dem Tubulusharn zur Verfügung steht, wurde von Randerath[74] und Bröder[77] auf Grund von speziellen Nachweisverfahren (Fixierung mit kochender Formalinlösung) geschlossen, Untersuchungen, die von E. Fahr[78] in der Deutung nicht unwidersprochen blieben Daß „die Albuminurie ... als eine Folge einer Permeabilitätsänderung der Glomeruluscapillaren aufzufassen" ist (Randerath[74] [1], S. 107, Sperrdruck von uns weggelassen), läßt sich als erwiesen ansehen. Auch eine Rückresorption der Proteine aus dem provisorischen Harn und damit das Auftreten von sichtbaren Veränderungen des Zellinhaltes der Tubulusepithelien (z. B hyalintropfige Entartung) wird von Randerath angenommen Letztere Ansicht stützt sich vor allem auf Versuche an Kaltblüternieren mit offenen und geschlossenen Nephronen Es lassen sich aus dem Vergleich der Speicherung von Farbstoffen *und Eiweiß an Nieren mit offenen Nephronen* (und dann seitenständig liegenden Bowmanschen Kapseln) und geschlossenen Nephronen nach *Eingabe der Fremdstoffe in die Bauchhöhle die schönen Versuche* an Salamandra maculata dahingehend interpretieren, daß beim Kaltblüter vom Kanälchenlumen *aus eine Wiederaufnahme großmolekularer Stoffe gegeben sei.* Ob die in den Tubulusepithelien sichtbaren Veränderungen allein auf einen solchen *Rückresorptionsvorgang* auch in der menschlichen Niere zu beziehen sind, erscheint uns noch einer weiteren Sicherung bedürftig

Nun zeigt aber der Harn des Nephrosekranken — auch wenn man das Eiweiß bei der Bestimmung des spezifischen Gewichtes in Rechnung setzt — Eindickungsverhältnisse, wie sie die gesunde Niere auch aufweist; die Wiederaufnahme von Wasser ist trotz des Verlustes der wasseranziehenden *Kraft des peritubulären Blutes und der jetzt vorliegenden* wasserbindenden Kraft des provisorischen Harns völlig ungestört. Wenn wir es als annehmbar bezeichnen müssen, daß die *Wasserbearbeitung von seiten der Tubuli im Dazufügen oder* Aufnehmen von reinem Wasser besteht (Kap. V, I und XII, Ia), so ist es selbstverständlich, daß dann diesem Umstande der Verarmung der wasserbindenden Kraft des Blutes und dem Anwachsen einer *wasseranziehenden* Kraft im provisorischen Harn die gleiche geringe Bedeutung zuzumessen ist wie dem umgekehrten Vorgang, nämlich der Abscheidung von reinem Wasser aus dem mit dem wasseranziehenden kolloidosmotischen Druck behafteten peritubulären Blut in einen Harn hinein, *dem unter normalen Bedingungen* (Freisein von Proteinen) diese Kraft fehlt.

f) Mengen des Rückresorbates.

Wir haben auf Grund von Harnanalysen und Berechnungen zeigen können, daß die Wasserwanderung *innerhalb* der Niere darin besteht, daß der provisorische Harn durch Hinzufügen oder Herausnehmen von reinem Wasser verdünnt

oder eingedickt wird (E. und J. FREY), während unabhängig davon die Ausscheidung der Harnfixa abläuft. Es ist also prinzipiell zu trennen zwischen der Bearbeitung der Harnfixa und der des Wassers durch die Niere.

Sehen wir uns zuerst diese Substanzen selbst an, wie sie sich unter der Voraussetzung wechselnder Filtratmengen nach Berechnungen von E. FREY (Kap. XI, 4) ergeben. Es zeigte sich, daß beim Austausch in den Tubuli in der Tat weder ein Anionen- noch ein Kationenrest feststellbar wird, wenn eine Filtrationsgröße von etwa 4 Liter/Tag angenommen wird; daß weiter unter diesen Umständen *sogar Moleküle, nicht nur Ionen, die Tubuluszellen passieren könnten,* weil nur ein minimaler Überschuß an Kationen sowie an Anionen vorhanden ist. Da der definitive Harn 1,0—1,5 Liter/Tag beträgt, wäre danach als rückresorbierte Flüssigkeitsmenge eine solche von 2,5—3,0 Litern zu folgern, es würde also die wiederaufgenommene Wassermenge eine kleine — „minimale" — sein, wenn man die Harnfixa der Berechnung zugrunde legt. („Minimal" soll die kleinste Glomerulusfiltratmenge bezeichnen, die bei Vorliegen eines konzentrierten Harnes von 1,5 Liter/Tag erforderlich ist.)

Betrachten wir einmal experimentelle Befunde über die Größe der rückresorbierten Flüssigkeitsmengen, die natürlich als vorher filtriert angenommen werden müssen. Für solche Untersuchungen wurden vor allem die Ausscheidungsverhältnisse von Glaubersalz und Kreatinin verwandt (CUSHNY[5], REHBERG[7]), auf wie unsicheren Befunden die Ansicht beruht, daß Kreatinin nur filtriert, nicht sezerniert oder rückresorbiert werde, geht aus den Ausführungen von POPPER und MANDEL[13] hervor, die diese Methode selbst zur Bestimmung der Filtrationsgröße benutzten. Bei der sogenannten exogenen Kreatinin-Clearance (Belastung mit Kreatinin nach REHBERG[7]) ergaben sich etwa 30% höhere Filtratwerte als mittels der Ausscheidung endogenen Kreatinins nach POPPER und MANDEL[13]. Dagegen fanden KUSCHINSKY und LANGECKER[79], daß im Vergleich mit der Clearance des Inulins diejenige des exogenen Kreatinins besser geeignet sei als die des endogenen, um angeblich richtige Werte des Filtrats zu erhalten. Während einige Autoren eine Übereinstimmung der Sulfat- und Kreatinin-Clearancewerte fanden (z. B. MAYRS[80], BRUNNER[81]), fehlte diese bei anderen (COPE, MACY, KEITH, POWEK und PETERSON[82], E. FREY[83]). Analysen der Sulfat- und Kreatininausscheidung bei Kaninchen lassen am besten erkennen, wie die Verhältnisse dieser beiden zur Messung der Filtratgröße benutzten Stoffe liegen (E. FREY[83]), weshalb hier näher darauf eingegangen sei.

Es zeigte sich, daß nach der Kreatininberechnung und nach derjenigen des Sulfats unstimmige Werte erhalten werden, wie sie aus folgendem Beispiel hervorgehen (S. 628[83]):

Abfallende Diurese nach intravenösem Einlauf einer hypertonischen NaCl-Lösung mit Kreatinin (definitiver Harn in 5 min; Glomerulusfiltrat in 5 min, nach der Kreatininkonzentration von Harn und Plasma berechnet):

Definitiver Harn:	17,0	1,5	3,1	1,5	1,2	1,7	1,5 cm³,
berechn. Glom.-filtr.:	36,6	27,1	11,7	11,8	19,4	14,8	16,9 cm³.

Beim Vorliegen einer Wasserdiurese wird nach CUSHNY[5] in den Tubuli gelöster Stoff und Wasser zurückgenommen, während das bei dieser Diuresart überschüssige Wasser des Glomerulusfiltrats als definitiver Harn erscheint. „Ordnet man die nach der Kreatininmethode errechneten Mengen des Glomerulusfiltrates bei der Wasserdiurese nach fallenden Mengen pro kg Kaninchen, so ergibt sich im Durchschnitt" (E. FREY[83], S. 632).

errechnete Glom.-filtrat-Menge nach der Kreat.-Methode bei Wasserdiuresen cm³ in 5 min	% Wasser rückresorbiert
über 30	97
30—20	95
20—10	94
unter 10	84

„Die *Berechnung der Durchschnittswerte ergibt also das gleiche wie das Einzelbeispiel:* Je schneller der Harn fließt, desto mehr mußte Flüssigkeit zurückresorbiert werden. Dies stellt wohl eine Unmöglichkeit dar, die gegen die Zulässigkeit der Kreatininberechnung spricht" (E. FREY[83], S 632). Aber auch bei der Salzrückresorption (NaCl, Sulfat) ergeben sich ähnliche Verhältnisse: Nach der Kreatininausscheidung berechnet mußte von dem vermeintlich filtrierten Kochsalz am meisten bei der *Wasserdiurese, also sehr schnellem Tubulusdurchfluß* des provisorischen Harns, zurückgenommen werden. Bei der Sulfatdiurese wurde sich unter gleicher Berechnung ein ähnliches Verhalten für die angebliche Sulfatrückresorption ergeben: Errechnet man hierbei nach der Kreatininmethode die Sulfatkonzentrationen der rückresorbierten Flüssigkeit, so erhält man z. B. bei einer abnehmenden Sulfatdiurese — während die Blutkonzentration von 0,688% auf 0,405% Sulfat fällt — *eine Konzentration des Rückresorbats von:* 0,35, 0,32, 0,33, 0,37, 0,39, 0,32, 0,30, 0,29, 0,43, 0,23, 0,64% Sulfat, wobei bis zu 50% des angeblich filtrierten Glaubersalzes wieder aufgenommen worden seien. Auch dieses Beispiel zeigt, daß bei der *Sulfatdiurese weder von einer optimalen* LOCKE*schen Flüssigkeit,* die — wie CUSHNY annahm — resorbiert werden soll, noch von einer Sulfat„ausscheidung" die Rede sein kann

Es läßt sich weiter experimentell zeigen (E. FREY[83]), daß Sulfat und Kreatinin im Harn gegenüber dem Blut in einem Versuch mehr, in einem anderen weniger angereichert wurden, oder im gleichen Versuch zuerst das Kreatinin, später das Sulfat eine größere Anreicherung erfuhr (S/S = Konzentration des Harnsulfats/Konzentration des Blutsulfats; Krt/Krt = Konzentration des Harnkreatinins/Konzentration des Blutkreatinins): Bei fallender Diurese nach intravenösem Einlauf einer hypertonischen Sulfatlösung mit Kreatinin fand sich im Durchschnitt:

	S/S	Krt/Krt
1. Versuch	2,36	4,09
2. Versuch	2,51	1,45

oder als Einzelwerte bei intravenösem Einlauf von isotonischer Sulfatlösung mit Kreatinin:

S/S	Krt/Krt	S/S	Krt/Krt
2,23	4,32	9,07	9,09
3,11	4,60	12,67	11,14
4,04	5,53	10,87	9,03
5,06	5,98	8,15	8,33

„Da nun CUSHNY die Harnbereitung durch Filtration allein erklären will und die Menge des Filtrates nach dem am *meisten angereicherten Stoff berechnet,* so müßten große Mengen aller anderen Stoffe zurückresorbiert werden, die im übrigen auch stark *angereichert ausgeschieden werden ... Da nun die Filtration* alle gelösten Stoffe gleichmäßig betrifft, so entscheiden die Tubuli über den Grad der Anreicherung, *nach* CUSHNY *also über den Grad der Rückresorption.* Für dieses Auswahlvermögen hat CUSHNY den Ausdruck Schwelle eingeführt, d. h. einen Wert, *der im Blut* überschritten werden muß, ehe die Tubuli den Stoff zurückweisen ... Dabei soll die Schwelle für viele Substanzen sehr niedrig sein, für *Sulfat fast so niedrig* wie für Kreatinin, d. h. Sulfat soll nur in kleinen Mengen zurückgeholt werden." Das Gegenteil wurde oben mit einer Rückresorption bis *zu 50% gezeigt.* „Phosphat soll schon etwas mehr rückresorbiert werden, mehr noch Harnstoff und Harnsäure; die höchste Schwelle haben Zucker und Kochsalz, *die in großem* Umfange wieder aufgenommen würden." Nach den Versuchen, von denen zuletzt die Beispiele mit schwankenden Schwellen gegeben wurden, „läßt sich nun zeigen, daß diese Schwellenannahme nicht richtig sein kann. Wenn man nach Kreatinin rechnet, so ergibt sich eine Rückresorption von Sulfat. Dies ist aber nicht immer so. In anderen Fällen findet bei der Rechnung nach Kreatinin ein Dazusezernieren von *Sulfat statt; rechnet man in solchen* Fällen nach Sulfat, um nicht zur Annahme einer Sekretion gezwungen zu sein, so wird jetzt Kreatinin zurückresorbiert; *es müßte also auch Kreatinin eine* Schwelle haben" (E. FREY[83], S. 641/642). Das ist z. B. GUCKELBERGER[81] später

auch aufgefallen, der bei der Kreatininbelastung zur Annahme einer Sekretion, bei der endogenen Kreatininclearance zu einer solchen einer Rückresorption des Kreatinins in den Tubuli kam, weshalb der Wert der Kreatininclearance zur Glomerulusfiltratbestimmung bezweifelt wurde. Selbst SHANNON[85] schließt für den Menschen und den anthropoiden Affen auf eine tubuläre Kreatininausscheidung (1935). „Mit anderen Worten. *Man darf nicht nach Kreatinin* oder einem anderen Stoff die Größe der Filtration oder Rückresorption berechnen, da solche Rechnungen nicht stimmen" (E. FREY[83], S. 642 [1932]). Auch die Einführung des Begriffs „Schwelle" in die Physiologie der Niere ist kaum imstande, die Verhältnisse zu klären, „der Ausdruck ist ja übrigens wohl nichts anderes als eine Bezeichnung für die auswählende Tätigkeit der Tubuluszellen und keine Zurückführung der beobachteten Befunde auf einfachere Verhältnisse" (E. FREY[83], S. 644), er ließe sich natürlich genau so für die Annahme einer tubulären Sekretion verwenden Und in der Tat haben sich neuerdings auch BARCLAY, COOKE und KENNEY[86] auf Grund ihrer Versuche zu der Ansicht bekannt, daß die Auffassung von der Schwelle irgendeines harnpflichtigen Stoffs sich zwar als *wertvolle Hypothese erwiesen hat, daß aber durch erneute Untersuchungen ihre* völlige Gültigkeit in Frage gestellt ist, zumal für die Elektrolyte eine ihrer Plasmakonzentration „folgende Schwelle" gegeben ist. Die Verfasser wollen deshalb die Bezeichnung der Schwelle durch einen Begriff über die Tubulustätigkeit ersetzt wissen, worauf E. FREY[83] bereits vor 16 Jahren verwiesen hat.

Alle jetzt und früher aufgeführten Befunde schließen sich zu dem Beweis zusammen, daß die Ultrafiltration übergroßer Mengen aus den Glomeruli nicht gegeben und dementsprechend auch die „maximale" Rückresorption abzulehnen ist, während eine „minimale" Rückresorption (E FREY[83]) vorliegt in Mengen, die nach Abzug des definitiven Harns etwa in der Größenordnung von 2,5 bis 3,0 Liter/Tag zu liegen scheinen. Auf genaue Zahlen hierüber soll erst später *eingegangen werden. Der einzige experimentelle Befund, der sich mit der CUSHNY*schen Theorie und ähnlichen Anschauungen vereinigen ließe, ist die große Durchblutung der Niere, die vielleicht auf den ersten Blick eine Filtration übergroßer Mengen zuließe, alle anderen Voraussetzungen entbehren eines einwandfreien Beweises Es ist demzufolge auch unwichtig, ob man zu Glomerulusfiltratbestimmungen Sulfat, Kreatinin, Inulin, Xylose oder andere Stoffe nimmt, wie geschehen; sie ergeben alle ein Resultat, das größenordnungsmäßig etwa 20- bis 40mal zu hoch liegt 1932 wies E FREY[83] ausdrücklich darauf hin: „Es ist notwendig geworden, die Widersprüche in der Theorie der Harnbereitung durch Rückresorption allein experimentell festzulegen, um zu verhindern, daß weiterhin wertvolle Experimentalarbeit eine falsche Auslegung findet und Folgerungen in die Literatur übergehen, die auf Grund falscher Voraussetzungen gewonnen wurden und in Zusammenstellungen aufgeführt werden, in denen die Grundlagen der Schlußfolgerungen vielleicht gar keine Erwähnung mehr finden" (S. 622). Daß dies inzwischen dennoch in reichem Ausmaß erfolgte, beweist das *Schrifttum; trotzdem ließen sich später auch andersartige Feststellungen* vernehmen: „Es muß hier mit Nachdruck gesagt werden, daß ein großer Teil der Voraussetzungen, wie sie z. B. der CUSHNYschen Lehre von der Nierenfunktion zugrunde liegen, einfach nicht gegeben sind" (MARX[87]), was im Vorausgehenden gezeigt wurde.

Es geht also die Ausscheidung des Sulfats oder Kreatinins ebensowenig allein durch Filtration der glomerulären Absonderungsflächen vor sich wie diejenige der anderen Harnfixa; eine Ausnahme hiervon macht allein das Kochsalz, wie früher schon gezeigt wurde (Kap. IX) und später noch einmal kurz erwähnt werden wird (Kap XIII).

2. Tubuläre Abscheidung (Sekretion).

Nach den mehrfachen experimentellen Widerlegungen übergroßer Filtratmengen, wie CUSHNY und andere Autoren sie annehmen, und dem Beweis einer „minimalen Rückresorption" ergibt sich von selbst zwangsläufig die Anschauung, daß die Absonderung der im definitiven Harn hochkonzentrierten Harnfixa nach einem Modus vor sich gehen muß, den man früher als aktive Tätigkeit der Tubuluszellen ansah und mit dem Wort Sekretion bezeichnete, und der von HEIDENHAIN[88] als Teilansicht in seine Theorie der Harnabsonderung aufgenommen wurde. Mit der Bezeichnung „Sekretion" hat sich bereits LUDWIG[89] vor etwas mehr als 100 Jahren mit Recht kritisch auseinandergesetzt und diese abgelehnt, da es sich bei der Harnabsonderung ja nicht um Herstellung eines eigenen Produktes, sondern vielmehr um Absonderung einer Flüssigkeit handelt, deren Bestandteile fast alle schon im Blut vorhanden sind. Wenn wir den Ausdruck „Sekretion" manchmal weiterhin gebrauchen und ihn nicht jedesmal durch den Terminus „Absonderung im Tubulus" ersetzen, so geschieht es mit der Einschränkung, daß wir ihn damit nicht in Analogie zur eigentlichen Drüsentätigkeit bringen wollen, sondern ihn der Einfachheit halber als eingebürgert benutzen.

a) Wasser.

Daß die Niere mittels Wasserdiurese fast reines Wasser ausscheiden kann, ist jedem bekannt, auf die Definition dieser Diureseart wurde früher schon eingegangen (Kap VI, 1). Das Organpaar ist also in der Lage, in irgendeiner Weise mit reinem Wasser umzugehen, und man kann sagen, daß die Wasserdiurese in nichts anderem besteht als im Hinzufügen von Wasser zum provisorischen Harn.

Daß man diesen Vorgang — und auch den umgekehrten, nämlich den der Wassereinsparung — in vitro vollkommen nachahmen kann (J. FREY), wurde gezeigt (Kap. V, 1). Nimmt man Harn einer Wasserdiurese und entzieht ihm durch Eindampfen reines Wasser, so entsteht ein solcher wie unter normalen Absonderungsbedingungen ebenso, wie wenn man Harn eines Kranken mit hypophysär-diencephaler Polyurie (Diabetes insipidus) „eindampft". Nimmt man andererseits einen normalen Harn und gießt reines Wasser hinzu, so erhält man einen solchen wie bei einer Wasserdiurese oder — was das gleiche ist — einer hypophysär-diencephalen Polyurie; dasselbe Ergebnis kann man auch rechnerisch erhalten. Ob man das Wasser nun oral aufnimmt oder es dem Harn selbst hinzufügt, ist im Endresultat gleichgültig. Die Niere besitzt demnach bei der Wasserdiurese ebenfalls eine Möglichkeit, dem Harn durch irgendeinen, uns im einzelnen noch unbekannten Modus Wasser hinzuzufügen. Die Menge dieses Wassers richtet sich unter gesunden Bedingungen nach derjenigen der Aufnahme und dadurch — wie wir jetzt wohl mit Sicherheit wissen — nach der Größe der reaktiven Absonderung des Posthypophysenhormons. Als Ort der Wasserabsonderung muß das Kanälchensystem angesehen werden, wobei eine genaue Lokalisation sich nur vermuten läßt. Jedenfalls setzt aber auch diese Art der Wasserbearbeitung durch die Niere — diesmal in Form der Wasserabscheidung — gleichfalls ein funktionstüchtiges hohes Tubulusepithel voraus; denn die Nephrosklerosen lassen ebenso die Wasserdiurese nach Wassertrinken vermissen wie die Konzentrationsarbeit beim Dursten. Als Ort des Hinzufügens von Wasser zum Kanälcheninhalt kann nach den Punktionsversuchen von WALKER, HUDSON, FINDLEY und RICHARDS[90] an Amphibien (necturi, Frösche) der distale Tubulus (contortus II oder 2. Hauptstück) angesehen werden, weil dort die Chloridkonzentration stärker absinkt als im proximalen Tubulus. Die Autoren legen ihre Versuchsergebnisse lediglich als Rückresorption von Kochsalz aus; sie sind der Ansicht, daß in den proximalen Tubuli Wasser und NaCl als isotonische Lösung, in den distalen NaCl zurückgenommen werde. Auf Grund der ständigen Wasserdiurese beim Frosch und anderen Kaltblütern sowie vor allem durch den Nachweis kleiner Glomerulusfiltratmengen kommen wir zu der Vorstellung, daß die NaCl-Wiederaufnahme nur im 1. Hauptstück erfolgt, während die Funktion der Tubulusepithelien 2. Ordnung im Hinzufügen reinen Wassers zum Tubulusharn besteht, wenn eine Wasserdiurese der Niere vorliegt; Anschauungen, die mit dem Ergebnis der Punktionsversuche von WALKER, HUDSON, FINDLEY und RICHARDS[90] ebenfalls in Übereinstimmung zu bringen sind. Falls man diese Befunde auf die Warmblüterniere übertragen kann, wäre der Ort der Wasserausscheidung in die Tubuli II zu verlegen

b) Farbstoffe, Perabrodil u. a.

Eine Ausscheidung von Farbstoffen durch die Tubuli folgerte man vielfach aus Versuchen mit Durchströmung getrennter Capillargebiete der Froschniere mit künstlichen Lösungen (siehe Kap XII, 1d) Aber diese Versuche fielen verschieden aus, wie bereits erwähnt, je nachdem die Nieren mit Salzlösungen oder mit Blut durchströmt wurden, weil die Farbstoffe und die Harnfixa zum Teil an Plasmaprotein gebunden sind. Die harnpflichtigen Stoffe werden in den Tubuluszellen in Freiheit gesetzt („abgehängt", BENNHOLD[91]) und dadurch ausscheidungsfähig; oder sie werden, frei gelöst in einem Wasser-Salzmedium zugeführt, auch eine leichtere Filtrationsmöglichkeit vorfinden. Bei einigen Farbstoffen ist eine tubuläre Ausscheidung als gesichert anzusehen, z. B. von MARSHALL und Mitarbeitern[92, 73] und von STARLING und VERNEY[94] für Phenolrot, das nach HERRICK, MANN und SHEEHAN[95] eine Steigerung der Nierendurchblutung verursachen soll, nach KEMPTON, BOTT und RICHARDS[96] trifft dies auf Grund von Kaninchenversuchen auch für das Indigokarmin zu. Da die Originalliteratur für uns zum Teil noch nicht ausreichend zur Verfügung steht, sind wir hierbei auf ein Referat angewiesen, das der Wichtigkeit halber ausführlich zitiert werden soll (WILBRANDT[50]): „Bezüglich der Frage, ob die Tubuluszellen auch entsprechend der BOWMANschen Theorie ins Lumen sezernieren können, haben die Mikropunktionsversuche keinen Anhalt ergeben, und RICHARDS selbst hat sie bis vor dem Kriege strikte abgelehnt. In den letzten Jahren vor dem Krieg sind aber eine Reihe von Arbeiten auch aus dem RICHARDSschen Laboratorium erschienen, die eine *sekretorische Ausscheidung* nicht nur annehmen, sondern *mit aller Bestimmtheit beweisen*" (von uns gesperrt). „Das ist dann eindeutig möglich, wenn die in einer bestimmten Zeit ausgeschiedene Menge einer Substanz größer ist als die im gesamten Blutplasma, das in der gleichen Zeit die Niere durchströmt hat, frei gelöste Menge, d. h. wenn selbst die Filtration des gesamten Plasmas die Ausscheidung nicht decken konnte. Wenn eine Substanz teilweise an Eiweiß gebunden ist, wie das für viele Farbstoffe zutrifft, kann Filtration nur den ungebundenen Anteil entfernen, während Diffusion und anschließende Sekretion das Bindungsgleichgewicht stören und sukzessive die ganze Substanzmenge eliminieren kann. Historisch interessanterweise beziehen sich die RICHARDSschen Versuche, in denen auf diese Weise tubuläre Sekretion bewiesen wird, auf Indigokarmin, den klassischen Farbstoff der HEIDENHAINschen Versuche, dessen Ausscheidung im Glomerulusharn eines der ersten Resultate der Mikropunktionsversuche gewesen war und in der Diskussion gegen die Sekretionstheorie eine besondere Rolle gespielt hatte. Allerdings war Sekretion schon vorher von anderen Autoren für Phenolrot eindeutig gezeigt worden, und die Tatsache, daß gewisse Fische Nieren ohne Glomeruli haben, die zahlreiche Substanzen auszuscheiden vermögen, sprach allgemein für ihre Möglichkeit. Andere Substanzen, die mit Sicherheit zum Teil sezerniert werden, sind außer den Farbstoffen einige jodhaltige Röntgenkontrastmittel wie Hippuran und Neo-Diodrast" Es ist interessant, daß die Phenolrotausscheidung durch die Tubuli stark herabgesetzt werden kann, wenn man gleichzeitig organische Jodverbindungen, die zur Kontrastdarstellung der ableitenden Harnwege benutzt werden, verabfolgt (SMITH und Mitarbeiter[97, 98]).

Darüber, daß das Perabrodil bzw. Diodrast oder andere jodhaltige Kontrastmittel eine starke tubuläre Absonderung aufweisen, sind sich alle Untersucher einig (ELSOM, BOTT und SHIELS[99]; SMITH, GOLDRING und CHASIS[93]); man hat diese Substanzen zur Bestimmung der Nierendurchblutung herangezogen.

Aus der Ausscheidungsgröße z. B. für Perabrodil (Diodrast) Aussagen über die Funktionsgröße der Tubuluszellen zu machen, ist natürlich ebenso berechtigt, wie aus derjenigen anderer

vom Tubulus eliminierten Stoffe. So wurde vor allem neben der para-amino-Hippursäure das *Perabrodil (Diodrast) zur Beurteilung des maximalen tubulären Ausscheidungsvermögens (maximal tubular excretory capacitiy ≈ T_m)* herangezogen (SMITH[120]) und in seiner *Menge/Zeiteinheit (mg/min) als Maß gewählt. Es ist leicht verständlich*, daß GOLDRING und CHASIS[222] bei 56 Hypertoniekranken eine immer stärker verringerte Diodrast-T_m fanden, je fortgeschrittener Retinalbefund, Protein- und Hämaturie sowie Anämie waren; die Diodrastausscheidung sank von 56 auf 3 mg Jod/min, während der Blutdruckanstieg sich (mit Ausnahme offenbar finaler Stadien mit Herzversagen) dementsprechend erhöhte (S. 20). Allerdings wird die Brauchbarkeit der absoluten Zahlen solcher Bestimmungen dadurch eingeschränkt, daß der T_m-Wert durch Subtraktion der durch die Glomeruli filtrierten Diodrastmenge von der totalen in der Minute mit dem definitiven Harn ausgeschiedenen Menge berechnet wird. Wir konnten die übergroßen Glomerulusfiltratmengen ablehne (Kap. XI), und damit ist auch das Quantum des in diesen Untersuchungen angenommenen filtrierten Diodrasts kleiner; es würde das maximale tubuläre Ausscheidungsvermögen für Perabrodil (Diodrast) demnach *für die normale Niere noch größer als 40—50 mg Jod sein.*

Auch für Chemotherapeutika konnte sogar unter der Vorstellung übergroßer Filtratmengen eine starke tubuläre Sekretion gefunden werden; dies gilt auch für die para-amino-Salicylsäure (PAS). „Vergleicht man ... die PAS mit den klassisch tubulär sezernierten Stoffen" (Diodrast, Phenolrot, para-amino-Hippursäure), „so darf die PAS zusammen mit Penicillin und Streptomyzin als neuer typischer Vertreter in diese Stoffgruppe eingeordnet werden" (RAGAZ[123]).

Man mußte eigentlich erwarten, daß in Konsequenz der Vorstellung einer *alleinigen* Filtration-Rückresorption nun diese in sehr hoher Konzentration im Harn erscheinenden Stoffe zur Bestimmung der Glomerulusfiltratmenge herangezogen würden; *und es erscheint recht willkürlich, daß man bei den Substanzen* Kreatinin oder Inulin verharrt und mit diesen Filtratmengenbestimmungen vornehmen will. Auch hieraus geht wiederum die völlige *Unsicherheit* der bislang herrschenden Ansicht über die Größe der Glomerulusfiltration hervor. — In Wirklichkeit erfahren die hier genannten Stoffe (Farben, organische Jodverbindungen, Heilmittel wie Penicillin, Streptomycin und para-amino-Salicylsäure) eine sehr kräftige tubuläre Abscheidung.

c) Harnfixa.

Wir haben im Vorausgehenden *auseinandergesetzt*, daß fast alle im Harn erscheinenden Stoffe — und zwar die wasserlöslichen — vom Glomerulus filtriert werden, es läßt sich aber zeigen, daß die *Harnfixa* manchmal im *definitiven Harn* in einer solchen Menge erscheinen können, für die als alleinige Eliminationsquelle die Annahme selbst eines übergroßen Filtratvolumens nicht ausreicht, so daß *eine zusätzliche* Ausscheidung durch die Kanälchen vorliegen müßte. Die Autoren, die eine Filtration sehr starken Ausmaßes im Glomerulus annehmen, haben immer wieder nach *Substanzen* gesucht, die angeblich nur filtriert, aber nicht mehr rückresorbiert werden, und haben die Anreicherung dieser Substanzen dann als Maß für die *Menge des Glomerulusfiltrats betrachtet*. Dabei hat man den Ausdruck „Clearance" für dasjenige virtuelle Plasmavolumen in cm³ eingeführt, welches bei alleiniger Filtration *in der Minute von dem betreffenden Stoff* befreit wurde:

$$\text{cm}^3\ \text{Clearance-Einheiten} = \frac{(\text{Konzentration im Harn}) \cdot (\text{Harn in cm}^3/\text{min})}{(\text{Konzentration im Plasma})}$$

Ein großer Teil der filtrierten Mengen der meisten Stoffe müßte — wie schon gesagt — *nach* der Anschauung großer Filtratquanten natürlich wieder aufgenommen werden.

Die Clearance für Kochsalz beträgt *nach* der Zusammenstellung von SPÜHLER[47] 1,8 bis 7,1 cm³, im Mittel 4 cm³; für Harnstoff 15—50 cm³, im Durchschnitt 37,7 cm³; die Harnsäureclearance ist *6,7—28,4 cm³*, im Mittel 13,2 cm³; die von Kreatinin 80—100 cm³ und die Inulin-Clearance 70—160 cm³, im Mittel beim Manne 130, bei der Frau 110 cm³.

Unter Exkretionsindex verstehen die Autoren, welche eine starke Filtration annehmen und nach der Kreatinin- oder einer ähnlichen *Methode rechnen*, die Prozente des wirklich

ausgeschiedenen Stoffes vom angeblich filtrierten, also beim Harnstoff 8,2—57%; die Differenz dieses Betrages von 100 soll wieder rückresorbiert worden sein. Von der angeblich filtrierten Harnsäuremenge erscheinen nach dieser Berechnung im Mittel nur 11,5% im definitiven Harn[47]. Diese Zahlen haben natürlich nur dann einen Wert, wenn die Voraussetzungen ihrer Gewinnung wirklich gegeben sind; für die filtrierte Menge der Stoffe ist jedoch diese Bedingung nicht erfüllt, weshalb solche Berechnungen bedeutungslos sind.

Für den sogenannten Konzentrationsindex liegen die Verhältnisse anders, da die gewonnenen Zahlen allein auf chemischen Analysen beruhen. Man versteht unter dem Konzentrationsindex das Verhältnis von Harn- zu Plasmakonzentration irgendeines Stoffes. Dieser Index beträgt (SPÜHLER[47]) für Kochsalz 0,3—4,1, beim Harnstoff ist er kleiner als 50, für Harnsäure beläuft er sich auf 1,2—29,2; für Kreatinin auf 60—560; für Inulin auf 7,1 bis 261 (im Durchschnitt wird ein Konzentrationsindex für Inulin bei gesunden Männern von 44,3 und bei gesunden Frauen von 37,4 (S. 212—213) angegeben). Es ist bemerkenswert, daß bei tubulären Erkrankungen (Nephrosen) eine besonders gute Kanälchenleistung vorliegen muß, da z. B. der Inulinkonzentrationsindex in diesen Fällen im Durchschnitt mit 107 (SPÜHLER[47], S. 60) ermittelt wurde. Dieses Verhalten geht ebenfalls sehr deutlich aus den Feststellungen von EGGERT[100] hervor, der bei diesen Nierenerkrankungen fand, daß trotz niedrigem Blutgehalt die Konzentration von Sulfonamiden im Harn wesentlich höher als bei Gesunden war. In diesem Sinne ist auch der Befund von HEILMEYER[101] zu interpretieren, daß der Harnfarbwert (T × M oder F_H) bei Nephrosen hoch liegt. Wir können alle diese Befunde bei Nephrose dahingehend zusammenfassen und zu der Ansicht gelangen, daß diese Art der tubulären Nierenerkrankungen eine über das Normale hinausgehende maximale Leistungsfähigkeit des tubulären Epithels aufweist, eine recht interessante Feststellung, die in klinischer Beziehung ihre Bedeutung haben dürfte, wenn sich nämlich zu einer chronischen Nephritis eine nephrotische Komponente hinzugesellt.

Nun hat man die Annahme, die Filtrationsgröße lasse sich nach dem Maß der Kreatininausscheidung bestimmen, dadurch stützen wollen, daß man nach anderen Stoffen suchte, welche auf die gleiche Weise ausgeschieden würden (alleinige Filtration ohne Rückresorption und Sekretion) und dann im gleichen Ausmaß im Harn angereichert werden müßten. Diese Stoffe waren der Zucker nach Phlorrhizinvergiftung und das Inulin.

Nach der VERZÁRschen Ansicht[32] hat LUNDSGAARD[33] angenommen, daß Phlorrhizin die Phosphorylierung des Zuckers in der Niere hemme und so eine Rückresorption verhindere. Man hatte demnach an der Zuckerausscheidung nach Phlorrhizin ein Maß für die Filtrationsgröße, wir haben allerdings im Teil 1c dieses Kapitels darauf hinweisen müssen, daß der Mechanismus für diese Art Glucosurie noch keineswegs als geklärt angesehen werden darf. Auch fand nach ROBBERS und WESTENHOEFFER[34] MOSBERG nach Unterbindung der Nierenarterie des Frosches, welche die Glomeruli versorgt, unter Phlorrhizin eine Glucosurie, was eine Zuckerausscheidung durch die Tubuli bedeuten würde. POULSSON[35] ermittelte nun die Anreicherung von Kreatinin und Zucker bei phlorrhizinvergifteten Hunden als sehr ähnlich; der Index von Zucker zu Kreatinin betrug 76—110, aber meist wurde Kreatinin etwas mehr konzentriert. Dieses Verhalten der beiden Stoffe wurde als Beweis für die Richtigkeit ihrer Verwendung für Filtratmengenbestimmungen angesehen; da die Voraussetzungen für die Berechnung beider Stoffe nicht zutreffen, ist ein solcher Beweis als nicht gegeben abzulehnen.

Weiter wurde Inulin als ein Stoff betrachtet, welcher den Anforderungen entspreche, filtriert zu werden, aber weder rückresorbiert noch sezerniert zu werden, also zur Berechnung der Filtratmenge geeignet erscheine (SHANNON und SMITH[102]). Das Verhältnis der Ausscheidung von Kreatinin zu Inulin, d. h. deren Anreicherung im Harn dem Blut gegenüber, ist nach RICHARDS, WESTFALL und BOTT[31] fast gleich 1; an einem uranvergifteten Hund wurden (natürlich nur, wenn man diesen Erwägungen folgt und die Inulinexkretion als Maß für Filtration und Rückresorption ansieht) 13% des im Glomerulus ausgeschiedenen Kreatinins und 65% des filtrierten Harnstoffs zurückresorbiert, während HERRIS[104] für gewöhnlich zu einer Rückresorption von 40—50% des angeblich filtrierten Harnstoffs kam. POPPER und MANDEL[13] bevorzugten das endogene Kreatinin zur Glomerulusfiltratbestimmung. SHANNON[105] nahm eine tubuläre Ausscheidung des exogenen Kreatinins, GÜCKELBERGER[106] eine Sekretion von exogenem und eine Rückresorption von endogenem Kreatinin an. Die Unstimmigkeiten der Berechnung des Glomerulusfiltrats nach der Ausscheidung des Kreatinins und Inulins haben neuerdings wieder KUSCHINSKY und LANGECKER[19] bestätigt. Bei einem Hund wies die Clearance des endogenen Kreatinins bei einem Plasmagehalt von etwa 1 mg% Schwankungen zum Teil über das Doppelte auf. „In 5 Versuchen wurde die Clearance des endogenen Kreatinins und des Inulins verglichen. In 4 von ihnen lag die Inulinclearance mit dem 2—5fachen Wert wesentlich höher, und in 1 Versuch waren sie nahezu gleich.“ Bei Infusionen von Kreatinin und Inulin dagegen lagen die Werte beieinander, so daß dann das Kreatinin als

vom Tubulus eliminierten Stoffe. So wurde vor allem neben der *para-amino-Hippursäure* das Perabrodil (Diodrast) zur Beurteilung des maximalen tubulären Ausscheidungsvermögens (*maximal tubular excretory capacity* = T_m) herangezogen (SMITH[120]) und in seiner Menge/Zeiteinheit (mg/min) als Maß gewählt. Es ist leicht verständlich, daß GOLDRING und CHASIS[121] bei 56 Hypertoniekranken eine immer stärker verringerte Diodrast-T_m fanden, je fortgeschrittener Retinalbefund, Protein- und Hämaturie sowie Anämie waren: die Diodrastausscheidung sank von 56 auf 3 mg Jod/min, während der Blutdruckanstieg sich (mit Ausnahme offenbar finaler Stadien mit Herzversagen) dementsprechend erhöhte (S. 20). Allerdings wird die Brauchbarkeit der absoluten Zahlen solcher Bestimmungen dadurch eingeschränkt, daß der T_m-Wert durch Subtraktion der durch die Glomeruli filtrierten Diodrastmenge von der totalen in der Minute mit dem definitiven Harn ausgeschiedenen Menge berechnet wird. Wir konnten die übergroßen Glomerulusfiltratmengen ablehne (Kap. XI), und damit ist auch das Quantum des in diesen Untersuchungen angenommenen filtrierten Diodrasts kleiner; es würde das maximale tubuläre Ausscheidungsvermögen für Perabrodil (Diodrast) demnach für die normale Niere noch größer als 40—50 mg Jod sein.

Auch für Chemotherapeutika konnte sogar unter der Vorstellung übergroßer Filtratmengen eine starke tubuläre Sekretion gefunden werden; dies gilt auch für die *para-amino-Salicylsäure* (PAS). „Vergleicht man ... die PAS mit den klassisch tubulär sezernierten Stoffen" (Diodrast, Phenolrot, *para-amino-Hippursäure*), „so darf die PAS zusammen mit Penicillin und Streptomyzin als neuer typischer Vertreter in diese Stoffgruppe eingeordnet werden" (RAGAZ[122]).

Man mußte eigentlich erwarten, daß in Konsequenz der Vorstellung einer alleinigen Filtration-Rückresorption nun diese in sehr hoher Konzentration im Harn erscheinenden Stoffe zur Bestimmung der Glomerulusfiltratmenge herangezogen wurden, und es erscheint recht willkürlich, daß man bei den Substanzen Kreatinin oder Inulin verharrt und mit diesen Filtratmengenbestimmungen vornehmen will. Auch hieraus geht wiederum die völlige Unsicherheit der bislang herrschenden Ansicht über die Größe der Glomerulusfiltration hervor. — In Wirklichkeit erfahren die hier genannten Stoffe (Farben, organische Jodverbindungen, Heilmittel wie Penicillin, Streptomycin und para-amino-Salicylsäure) eine sehr kräftige tubuläre Abscheidung.

c) Harnfixa.

Wir haben im Vorausgehenden auseinandergesetzt, daß fast alle im Harn erscheinenden Stoffe — und zwar die wasserlöslichen — vom Glomerulus filtriert werden, es läßt sich aber zeigen, daß die Harnfixa manchmal im definitiven Harn in einer solchen Menge erscheinen können, für die als alleinige Eliminationsquelle die Annahme selbst eines übergroßen Filtratvolumens nicht ausreicht, so daß eine zusätzliche Ausscheidung durch die Kanälchen vorliegen müßte. Die Autoren, die eine Filtration sehr starken Ausmaßes im Glomerulus annehmen, haben immer wieder nach Substanzen gesucht, die angeblich nur filtriert, aber nicht mehr rückresorbiert werden, und haben die Anreicherung dieser Substanzen dann als Maß für die Menge des Glomerulusfiltrats betrachtet. Dabei hat man den Ausdruck „Clearance" für dasjenige virtuelle Plasmavolumen in cm^3 eingeführt, welches bei alleiniger Filtration in der Minute von dem betreffenden Stoff befreit würde:

$$\text{cm}^3 \text{ Clearance-Einheiten} = \frac{(\text{Konzentration im Harn}) \cdot (\text{Harn in cm}^3/\text{min})}{(\text{Konzentration im Plasma})}$$

Ein großer Teil der filtrierten Mengen der meisten Stoffe müßte — wie schon gesagt — nach der Anschauung großer Filtratquanten natürlich wieder aufgenommen werden.

Die Clearance für Kochsalz beträgt nach der Zusammenstellung von SPÜHLER[47] 1,8 bis 7,1 cm^3, im Mittel 4 cm^3; für Harnstoff 15—50 cm^3, im Durchschnitt 37,7 cm^3; die Harnsäureclearance ist 6,7—28,4 cm^3, im Mittel 13,2 cm^3; die von Kreatinin 80—100 cm^3 und die Inulin-Clearance 70—160 cm^3, im Mittel beim Manne 130, bei der Frau 110 cm^3.

Unter Exkretionsindex verstehen die Autoren, welche eine starke Filtration annehmen und nach der Kreatinin- oder einer ähnlichen Methode rechnen, die Prozente des wirklich

ausgeschiedenen Stoffes vom angeblich filtrierten, also beim Harnstoff 8,2—57%; die Differenz dieses Betrages von 100 soll wieder rückresorbiert worden sein Von der angeblich filtrierten Harnsäuremenge erscheinen nach dieser Berechnung im Mittel nur 11,5% im definitiven Harn[47]. Diese Zahlen haben natürlich nur dann einen Wert, wenn die Voraussetzungen ihrer Gewinnung wirklich gegeben sind; für die filtrierte Menge der Stoffe ist jedoch diese Bedingung nicht erfullt, weshalb solche Berechnungen bedeutungslos sind.

Für den sogenannten Konzentrationsindex liegen die Verhältnisse anders, da die gewonnenen Zahlen allein auf chemischen Analysen beruhen. Man versteht unter dem Konzentrationsindex das Verhältnis von Harn- zu Plasmakonzentration irgendeines Stoffes. Dieser Index betragt (SPUHLER[47]) fur Kochsalz 0.3—4,1; beim Harnstoff ist er kleiner als 50; für Harnsäure beläuft er sich auf 1,2—29,2; fur Kreatinin auf 60—560; für Inulin auf 7,1 bis 264 (im Durchschnitt wird ein Konzentrationsindex fur Inulin bei gesunden Männern von 44,3 und bei gesunden Frauen von 37,4 (S. 212—215) angegeben). Es ist bemerkenswert, daß bei tubulären Erkrankungen (Nephrosen) eine besonders gute Kanälchenleistung vorliegen muß, da z B der Inulinkonzentrationsindex in diesen Fällen im Durchschnitt mit 107 (SPUHLER[47], S 60) ermittelt wurde. Dieses Verhalten geht ebenfalls sehr deutlich aus den Feststellungen von EGGERT[100] hervor, der bei diesen Nierenerkrankungen fand, daß trotz niedrigem Blutgehalt die Konzentration von Sulfonamiden im Harn wesentlich hoher als bei Gesunden war. In diesem Sinne ist auch der Befund von HEILMEYER[101] zu interpretieren, daß der Harnfarbwert (F × M oder F_o) bei Nephrosen hoch liegt. Wir können alle diese Befunde bei Nephrose dahingehend zusammenfassen und zu der Ansicht gelangen, daß diese Art der tubularen Nierenerkrankungen eine uber das Normale hinausgehende maximale Leistungsfahigkeit des tubularen Epithels aufweist; eine recht interessante Feststellung, die in klinischer Beziehung ihre Bedeutung haben durfte, wenn sich nämlich zu einer chronischen Nephritis eine nephrotische Komponente hinzugesellt.

Nun hat man die Annahme, die Filtrationsgroße lasse sich nach dem Maß der Kreatininausscheidung bestimmen, dadurch stutzen wollen, daß man nach anderen Stoffen suchte, welche auf die gleiche Weise ausgeschieden würden (alleinige Filtration ohne Ruckresorption und Sekretion) und dann im gleichen Ausmaß im Harn angereichert werden mußten Diese Stoffe waren der Zucker nach Phlorrhizinvergiftung und das Inulin.

Nach der VERZÁRschen Ansicht[31] hat LUNDSGAARD[32] angenommen, daß Phlorrhizin die Phosphorylierung des Zuckers in der Niere hemme und so eine Ruckresorption verhindere Man hätte demnach an der Zuckerausscheidung nach Phlorrhizin ein Maß fur die Filtrationsgröße; wir haben allerdings im Teil 1c dieses Kapitels darauf hinweisen mussen, daß der Mechanismus für diese Art Glucosurie noch keineswegs als geklärt angesehen werden darf Auch fand nach ROBBERS und WESTENHOEFFER[36] MOSBERG nach Unterbindung der Nierenarterie des Froschs, welche die Glomeruli versorgt, unter Phlorrhizin eine Glucosurie, was eine Zuckerausscheidung durch die Tubuli bedeuten wurde POULSSON[35] ermittelte nun die Anreicherung von Kreatinin und Zucker bei phlorrhizinvergifteten Hunden als sehr ähnlich; der Index von Zucker zu Kreatinin betrug 76—110, aber meist wurde Kreatinin etwas mehr konzentriert Dieses Verhalten der beiden Stoffe wurde als Beweis fur die Richtigkeit ihrer Verwendung für Filtratmengenbestimmungen angesehen; da die Voraussetzungen für die Berechnung beider Stoffe nicht zutreffen, ist ein solcher Beweis als nicht gegeben abzulehnen

Weiter wurde Inulin als ein Stoff betrachtet, welcher den Anforderungen entspreche, filtriert zu werden, aber weder rückresorbiert noch sezerniert zu werden, also zur Berechnung der Filtratmenge geeignet erscheine (SHANNON und SMITH[102]). Das Verhältnis der Ausscheidung von Kreatinin zu Inulin, d. h. deren Anreicherung im Harn dem Blut gegenüber, ist nach RICHARDS, WESTFALL und BOTT[51] fast gleich 1; an einem unvergifteten Hund wurden (natürlich nur, wenn man diesen Erwägungen folgt und die Inulinexkretion als Maß fur Filtration und Rückresorption ansieht) 13% des im Glomerulus ausgeschiedenen Kreatinins und 65% des filtrierten Harnstoffs zurückresorbiert, während HERRIN[103] für gewöhnlich zu einer Rückresorption von 40—50% des angeblich filtrierten Harnstoffs kam. POPPER und MANDEL[13] bevorzugten das endogene Kreatinin zur Glomerulusfiltratbestimmung, SHANNON[104] nahm eine tubuläre Ausscheidung des exogenen Kreatinins, GUCKELBERGER[105] eine Sekretion von exogenem und eine Rückresorption von endogenem Kreatinin an Die Unstimmigkeiten der Berechnung des Glomerulusfiltrats nach der Ausscheidung des Kreatinins und Inulins haben neuerdings wieder KUSCHINSKY und LANGECKER[79] bestätigt Bei einem Hund wies die Clearance des endogenen Kreatinins bei einem Plasmagehalt von etwa 1 mg% Schwankungen zum Teil über das Doppelte auf. „In 5 Versuchen wurde die Clearance des endogenen Kreatinins und des Inulins verglichen. In 4 von ihnen lag die Inulinclearance mit dem 2—5fachen Wert wesentlich höher, und in 1 Versuch waren sie nahezu gleich“ Bei Infusionen von Kreatinin und Inulin dagegen lagen die Werte beieinander, so daß dann das Kreatinin als

Maß für die Filtration gelten könne. Übrigens schwankten die Clearancewerte nach KUSCHINSKY und LANGECKER[79] unter sich jeweils nur ganz wenig, auch wenn die Harnmenge auf den 15fachen Betrag anstieg, was diese und auch die meisten anderen Autoren als ein Gleichbleiben der Filtrationsgröße ansehen im Gegensatz zu unseren experimentellen Befunden und auch denjenigen einiger anderer Untersucher (Kap. X), die zeigten, daß die Durchblutung und damit zwangsläufig auch die Filtrationsmenge keinesfalls als eine konstante Größe angesehen werden kann. Daß die absolute Ausscheidung der genannten Stoffe — und etwas anderes stellt ja die Clearance-Bestimmung in Wirklichkeit nicht dar — trotz stark wechselnder Harnmenge ziemlich gleich bleibt, unterstreicht wiederum unsere Ansicht der Unabhängigkeit der Elimination von Substanzen von der Wasserbearbeitung durch die Niere; das gleiche wurde auch für die Zuckerausscheidung beim Menschen nach Phlorrhizin trotz Wasserversuch und Dursten beschrieben (ROBBERS und WESTENHOEFFER[35]). Nach KUSCHINSKY und LANGECKER[79] wird die Ausscheidung von Kreatinin dagegen durch Phenolrot gehemmt, und die Autoren nehmen unter solchen Verhältnissen eine Rückresorption von Kreatinin an, das sonst als Maß der Filtration gelte.

Man muß feststellen, daß keineswegs übereinstimmende Befunde vorliegen, die zur Berechtigung Anlaß geben könnten, aus der Ausscheidungsgröße eines der genannten Stoffe einen Schluß auf die Filtrationsgröße ziehen zu wollen. Es können daher in manchen Fällen sich ergebende Übereinstimmungen der Anreicherung zweier Stoffe, wie des Kreatinins und des Inulins oder des Kreatinins und des Phlorrhizinzuckers, nicht als Beweis der Entstehung dieser Anreicherung durch Wasserrückresorption allein angesehen werden, da sie in anderen Fällen vermißt wird; daher wurde von den verschiedenen Autoren sogar eine zusätzliche Sekretion oder gelegentliche Rückresorption angenommen. Es ist also die Erklärung der Harnbereitung lediglich durch die Annahme einer „maximalen" Filtration, deren Größe sich nach dem am meisten angereicherten Stoff richtet, unzutreffend, besonders da eine Sekretion durch die Tubuli für einzelne Stoffe sichergestellt ist und z. B. für Perabrodil (Diodrast) auch von den Verfechtern der CUSHNYschen Lehre und ähnlicher Vorstellungen angenommen wird. Es stellte sich außerdem heraus, daß die Grundanschauung der CUSHNYschen Theorie[5] nicht zu Recht besteht, die Tubuli resorbierten eine LOCKEsche Flüssigkeit, d. h. ein dem Körper adäquates Milieu, und lehnten alle Stoffe ab, welche in höherer Konzentration im provisorischen Harn vorhanden sind (geradeso wie körperfremde Gifte). Denn die nach CUSHNY errechnete rückresorbierte Flüssigkeit enthielte normalerweise mehr Harnstoff als das Plasma, wobei bis zu 50% des filtrierten Harnstoffs zurückgenommen würden; bei der Harnsäure kämen etwa $^1/_{10}$ wieder zur Aufnahme, das kochsalzreiche Tier resorbierte mehr Kochsalz zurück als bei normalem Kochsalzgehalt des Plasmas, und nach Sulfatgaben würde die rückresorbierte Flüssigkeit 0,35—0,64% Sulfat enthalten (E. FREY[83]). So kommt das Bestechende der CUSHNYschen Theorie, daß nämlich die Niere lediglich auf die normale Plasmazusammenstellung eingestellt sei, in Wegfall; schon die Wiederaufnahme der Farbstoffe, die doch gewiß zu den „Nichtschwellenstoffen" gehören, spricht dagegen.

Um ein Letztes zu tun, ist es von Wichtigkeit, noch weiter nach Befunden zu suchen, die trotz Annahme enormer Filtratmengen sogar hierbei schon einen Sekretionsvorgang der Harnfixa in den Tubuli ergaben, denn solche Ergebnisse sind für unsere Ansicht ganz besonders wichtig. Die meisten Untersucher beschreiben unter der Vorstellung riesiger Mengen des Glomerulusfiltrats natürlich eine Rückresorption von Harnstoff oder Harnsäure als die gewöhnliche Harnbereitungsart, müssen aber doch in zahlreichen Fällen eine zusätzliche Sekretion im Tubulus zugeben.

Die aglomerulären Nieren von Fischen können Wasser, Kreatinin, Kreatin, Harnstoff, Harnsäure, Magnesium, Kalium, Natrium und Chlor ausscheiden; auch körperfremde Substanzen wie Jodide, Nitrate, Thiosulfat, Sulfocyanide und Farbstoffe wie Indigocarmin, Phenolrot oder Neutralrot (MARSHALL und Mitarbeiter[106]). Dagegen treten Glucose, Ferrocyanid, Cyanol und Eiweißkörper nach BIETER[107] nicht in den Harn über.

Es seien zuerst Befunde über die Ausscheidung des *Harnstoffs* mitgeteilt (U^+ *im Blut mal* U^+ im Harn = Konstante [GOLDRING und CHASIS[121], S. 75).

Hunde *scheiden* nach VAN SLYKE, MÖLLER, EGGERT u. MCINTOSH[108] sowie nach VAN SLYKE, RHOADS, HILLER und ALVING[109] 6—12% des durch die Niere strömenden Harnstoffs aus. Der Exkretionsindex von Harnstoff beträgt nach BRANDT und REHBERG[110] 50—80%, nach POPPER und MANDEL[13] noch mehr; im allgemeinen bewegt sich der Index um 50% *herum*. es wird also bei Berechnung des Glomerulusfiltrats nach der Kreatinin- oder Inulinmethode *etwa die Hälfte der angeblich filtrierten Harnstoff*menge von den Tubuli wieder aufgenommen. Auch eine vollständige „Rückresorption" soll nach ADDIS und SHEEKEY[111], nach VAN SLYKE, RHOADS, HILLER und ALVING[109] und nach GORDON, ALVING, KRETSCHMAR und ALPERT[112] bei Hunden vorkommen. Ebenso beobachteten KAY und SHEEHAM[113] am Kaninchen nach großer Harnstoffzufuhr später angeblich eine vollständige Rückresorption.

Trotz der außerordentlich hohen Filtrationsmengen, die die Autoren annehmen, ist — *was ganz besonders hervorgehoben werden muß* — *von einigen* Untersuchern sogar eine zusätzliche *Sekretion von Harnstoff* gefunden worden, denn die ausgeschiedenen Harnstoffmengen waren größer als diejenigen des *angeblichen Glomerulusfiltrats* So beobachteten GORDON, ALVING, KRETSCHMAR und ALPERT[112] in 3 von 50 Fällen eine größere Ausscheidung von Harnstoff, als es der berechneten Filtration entsprach. Besonders beweisend für eine Sekretion von Harnstoff erscheinen uns die Befunde von SPÜHLER[47] (S. 190) am Menschen, der die *Menge des Glomerulusfiltrats nach der Inulinmethode* zum Teil nach Eingabe von Diuretica berechnete und in 4 von 8 Fällen eine so große Harnstoffausscheidung feststellte, daß sie durch die doch sehr hoch angenommene Filtration nicht gedeckt wurde. Der Exkretionsindex, der bei fehlender Sekretion höchstens bis 100% betragen durfte, stieg auf über 100%, *in einem Fall bis zu* 176,4%, so daß sich sogar nach diesen Bestimmungsmethoden des Glomerulusfiltrats eine zweifelsfreie Sekretion für Harnstoff ergab.

Eine *Sekretion der Tubuluszellen* nehmen STARLING und VERNEY[15] für einen Teil des Sulfats und auch für den Harnstoff an; desgleichen sei eine Sekretion von Phenolrot bewiesen. Ebenso muß aus den Versuchen von MARSHALL[114] geschlossen werden, daß Phosphate, Sulfate, Ammoniak und Kreatinin *sekretorisch ausgeschieden werden*, da nach vorübergehender Abklemmung der Nierenarterie, wodurch die Tubuluszellen geschädigt werden, die *Ausscheidung dieser Stoffe leidet*.

Der Ort der Harnstoffanreicherung ließ sich in den Punktionsversuchen der *Froschniere* von WALKER und HUDSON[115] insofern nicht präzisieren, als die Harnstoffkonzentration im Kanälcheninhalt dauernd zunahm. Das *Verhältnis des Harnstoffs im Harn zu* dem des Plasmas betrug beim Necturus 2,2 : 1, beim Frosch 7,8 : 1. Dieses Anreicherungsverhältnis im Harn *der einzelnen Kanälchenabschnitte* gegenüber dem Plasmaharnstoff wurde beim Necturus im proximalen Tubulus mit 1,26, im distalen Tubulus mit 1,62 ermittelt; beim Frosch fand sich im proximalen Tubulus ein solches Verhältnis von 1,45, im distalen von 5,08. Diese starke Konzentrierung des Harnstoffs führen die Autoren daher auf einen *Sekretionsprozeß zurück*. (Die Verdünnung des provisorischen Harns, nach der Gesamtkonzentration und dem Kochsalzgehalt beurteilt, beginnt nach den *Beobachtungen von* WALKER, HUDSON, FINDLEY und RICHARDS[80] erst im distalen Tubulus, um den hypotonen Froschharn zu liefern.)

Für die *Harnsäure* gilt das gleiche. Im allgemeinen nehmen die Autoren, welche *nach der Inulinmethode das Glomerulusfiltrat* zu bestimmen glauben, eine Rückresorption von 72,3—96,7% des filtrierten Betrages *an, im Mittel* 88,5% (SPÜHLER[47], S. 127). Aber in manchen Fällen muß man zu einer enormen *Sekretion kommen*, auch wenn man wiederum die Filtrationsgröße noch so hoch ansetzt. SPÜHLER[47] (S. 190) fand bei 4 von 8 *Kranken Werte der* Exkretionsindices von über 100% (einmal eine Steigerung auf 176,4%), die natürlich bei fehlender Sekretion auch dieses Stoffes nicht über 100% steigen durften. Ja, bei einem *Gichtkranken stieg dieser Index sogar auf* 1003,8% (S. 128)! Auch bei Annahme übergroßer Filtratmengen reicht also die Vorstellung *einer alleinigen* Filtration für die Harnsäureelimination nicht aus, *Harnsäure* wird daher auch durch *einen Sekretionsakt* ausgeschieden.

In neuerer Zeit haben nun BARCLAY und Mitarbeiter[116] grundsätzlich für alle Substanzen die Möglichkeit des „Drei-Komponenten-Systems der Nierenausscheidung" (Filtration, Rückresorption und Sekretion) auch angenommen und formel- und kurvenmäßig belegt. Sie stehen dabei auf dem Boden der Ansicht, daß Inulin usw. nur durch Filtration ohne Rückresorption oder Sekretion im Harn erscheine, nehmen aber an, daß im allgemeinen bei niedriger Plasmakonzentration eine Wiederaufnahme des filtrierten Anteils (bis zur Erreichung der Schwelle) erfolgen, bei höherer Plasmakonzentration diese ausbleiben und bei noch größerer eine zusätzliche Sekretion stattfinden kann. Das Verhältnis von ausgeschiedenem Stoff zum *filtrierten Anteil (E) bleibt bei wachsender Plasmakonzentration immer gleich 1*, wenn der Stoff lediglich durch Filtration ausgeschieden wird. Liegt E unter 1, so ist Rückresorption eingetreten, steigt er über 1, so kommt eine Sekretion der Tubuli dazu, bis die maximale tubuläre Leistungsfähigkeit erreicht ist und der Wert wieder sinkt (self-depression). Dieses Verhalten wird durch die Ausscheidungsverhältnisse von Phosphat, Kalium, Harnstoff und Sulfonamid durch eigene Untersuchungen der Verff. und solche anderer Autoren belegt. „Daß so gänzlich verschiedene Stoffe wie das Phosphation, Kalium, Harnstoff und Angehörige der Sulfonamidgruppe ein nachweisbares Drei-Komponenten-System besitzen, legt die Vermutung nahe, daß ein solches System von allen Bestandteilen des Harns als Exkretionsart benutzt wird." —

Da eine so ausgedehnte Filtratmenge, wie sie zur Anreicherung aller Harnbestandteile allein durch Filtration erforderlich wäre, ausgeschlossen ist, so *muß* eine zusätzliche *Absonderung in den Kanälchen — Sekretion — vorliegen*. Und die Frage, ob ein Stoff durch *Filtration oder Sekretion* zur Ausscheidung gelange, kann demnach mit Sicherheit dahingehend beantwortet werden, daß *beide Ausscheidungsarten* realisiert sind.

Wie wir sahen, findet zweifellos in den Kanälchen eine Wasserwanderung statt, die einmal zur Wasseraufnahme in das Blut, das andere Mal zu einem Übertritt von Wasser in den provisorischen Harn hinein führt. Es verhalten sich dabei die Epithelzellen wie eine semipermeable Membran. Außerdem werden aber filtrierte Stoffe, besonders das Kochsalz (und wohl auch die Carbonate), aus dem provisorischen Harn zurückgenommen, und andererseits treten Substanzen im Sinne einer Sekretion vom Blut in den Kanälcheninhalt über. Und das Rätsel der Harnbereitung, der Angelpunkt des Geschehens, ist das Nebeneinander dieser Vorgänge, die beide erweisbar sind und beide für sich allein verständlich erscheinen, nur eben das gleichzeitige Ablaufen dieser beiden Prozesse macht dem Verständnis Schwierigkeiten.

Verfolgt man die Ausscheidung eines Stoffes, z. B. des Jodids, so schwankt seine Konzentration im Harn natürlich mit der wechselnden Harnmenge, sie schwankt auch mit der Blutkonzentration. Man könnte nun daran denken, daß die Ausscheidung besonders leicht vonstatten ginge, wenn wenig Substanz zu eliminieren wäre, da dann die exkretorische Funktion der Niere nicht überlastet würde, aber dies ist keineswegs der Fall. Oder man könnte meinen, daß bei hoher Blutkonzentration der Reiz zur Ausscheidung sich am stärksten geltend mache; auch dies trifft nicht zu. Es ergeben sich keineswegs irgendwelche Beziehungen dieser Art, wie E. FREY[117] zeigen konnte. *Im Gegenteil stellte sich heraus, daß das Dazufügen eines solchen Salzes*, wie Jodnatrium, zum Glomerulusfiltrat dann am lebhaftesten stattfindet, wenn schon reichlich Jodnatrium im provisorischen Harn enthalten ist. Dieser Umstand liegt nicht etwa daran, daß bei großem Jodgehalt des provisorischen Harns eben auch viel Jodid im Blut vorhanden ist, sondern es erfolgt, da natürlich mit der Zeit des Verweilens der Harnflüssigkeit in den Kanälchen die Konzentration dieses Salzes allmählich anwächst, die Ausscheidung immer lebhafter, je stärker schon die erreichte Konzentration ist. Man könnte meinen, daß z. B. die Niere nach einem absoluten Maximum der Konzentration strebe, welches sie bei genügend langem Verweilen der Harnflüssigkeit in den Kanälchen erreichen würde, oder daß sie beispielsweise den Endzustand einer *isotonischen Jodidlösung* zu erreichen suche. Immer zeigt die

Durchrechnung solcher Annahmen, daß die experimentellen Befunde sie nicht rechtfertigen, immer stellte sich dagegen heraus (E. FREY), daß die *Sekretion der Harnfixa* (Jodid oder Nitrat) *genau proportional der schon erreichten Konzentration in den Tubuli ist* (siehe hierzu Abb. 25, Kurve III). Es sieht also so aus, als seien die Tubuluszellen gewissermaßen nach innen orientiert, nach der Harnseite zu, und scheiden dann den harnpflichtigen Stoff am lebhaftesten aus, wenn sie von der Lumenseite mit dem hochkonzentrierten Stoff in Berührung kommen. (Möglicherweise liegt hierin die Ursache für die schwer deutbaren Ergebnisse der HÖBERschen *Durchströmungsversuche mit Farbstoffen an der Froschniere*[65], Kap. XII, 1d.) E. FREY[117] stellte sich dieses Verhalten der Tubuluszellen so vor, daß ein Stoff an der Zellgrenze nur durchtreten könne, wenn seine Konzentration ein Geringes höher ist als die der berührenden Flüssigkeit, es mußte also die

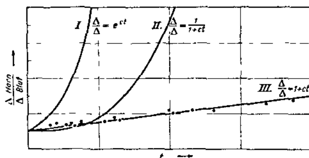


Abb. 25. Anwachsen des osmotischen Drucks des provisorischen Harns mit der Zeit des Verweilens desselben in den Tubuluswegen. I. Kurve: es wird in der Zeiteinheit immer derselbe Prozentsatz der Flüssigkeit zurückresorbiert. — II. Kurve: es werden in der Zeiteinheit immer die gleichen cm^3 rückresorbiert. — III. Kurve: *der osmotische Druck des provisorischen Harns wächst in der Zeiteinheit immer um den gleichen Betrag.* Die tatsächlich gefundenen Werte (als Punkte eingezeichnet) entscheiden für das Gesetz (III. Kurve): die tubuläre Abscheidung der harnpflichtigen Stoffe ist proportional der Konzentration der Harnfixa des Tubulusharns. (E. FREY.)

Zelle den auszuscheidenden Stoff in etwas größerer Konzentration in Bereitschaft halten, als er in der Flüssigkeit der Kanälchen vorhanden ist. Der Verfasser nahm dabei einen molekularen Austausch mit Kochsalz an, wie wir ihn noch später besprechen werden (Kap. XIII, 2). „Dann findet der Austausch nach Art einer Reaktion statt. Ihre Geschwindigkeit ist proportional dem Produkt der beiden Konzentrationen und da die Kochsalzkonzentration des Blutes konstant ist, *proportional der Harnkonzentration an körperfremdem Stoff.* Diese Überlegung erfordert also das oben empirisch gefundene Gesetz“, welches natürlich gleichfalls für die Stoffwechselschlacken anzuwenden wäre.

Welche Kräfte dabei wirksam werden, wissen wir nicht; wodurch das Kochsalz in der Zelle von der Harn- zur Blutseite, der zu eliminierende Stoff von der Blut- zur Harnseite getrieben wird, ist uns unbekannt. Es könnten die Molekülgröße, Unterschiede in der Oberflächenspannung der gegenüberliegenden Zellwände, elektrische Aufladungen oder ähnliches die Triebkraft sein.

Die Feststellung dieses wichtigen „Gesetzes der Sekretion der Nierenepithelien“ durch E. FREY[117] (1919) läßt eine Vorstellung darüber zu, warum die *Tubuluszellen während des Eindickungsvorganges des provisorischen Harns* in der Lage sind, die zu eliminierenden Stoffe gegen eine in ihrem Verlauf immer höher werdende Konzentration zur Ausscheidung zu bringen. Das Gesetz ist aber auch geeignet, wiederum die funktionelle *Verknüpfung des Nephronkopfes* (Glomerulus) mit dem zugehörigen Kanälchen in der Weise zu erklären, daß jetzt bei glomerulärer morphologischer Veränderung und damit auch funktioneller

Insuffizienz oder gar Ausschaltung der Knäuel die Tubuluszellen ihres natürlichen Reizes beraubt sind und damit trotz vielleicht anfänglich noch anatomischer Integrität nichts mehr leisten und zugrunde gehen Der Verlauf einer chronisch entzündlichen Nierenerkrankung, die an den Glomeruli beginnt, und ihr funktionelles Verhalten, dürfte damit erst verständlich geworden sein.

Wenn man aber versucht, aus der Proportionalität im Ausfall einer Clearance (d. h. Ausscheidungsgröße eines Stoffes) und der Zahl der noch als absonderungsfähig anzusehenden Glomeruli (Castleman und *Smithwick*[113]) eine Stütze für die Ansicht abzuleiten, daß der Harnbereitungsvorgang allein in einer Filtration-Rückresorption bestehe, so ist diese Ansicht einmal schon durch die Tatsache widerlegbar, daß beim Zugrundegehen eines Glomerulus der dazugehörige Tubulus daran teilnimmt, zum zweiten durch das oben dargelegte Gesetz über den Sekretionsreiz der Tubuli auszuschließen.

Den Reiz zur Abscheidungsgröße erhalten die Zellen der Tubuli von dem in ihnen herabfließenden Harn, der sie zur Sekretion der Harnfixa in Proportionalität seiner schon erreichten Konzentration veranlaßt (E Frey); hier geht der Reiz für die Epithelien des Tubulus von seinem vom Glomerulus gelieferten Inhalt aus, der sich während der Kanälchenpassage dauernd ändert. Die Größe der Filtration aber hängt unter anderem von der maximalen tubularen Leistungsfähigkeit der Sekretion der Harnfixa ab (J Frey), wie wir sahen Es ist außerordentlich reizvoll, die wechselseitige funktionelle Verknüpfung zweier Systeme innerhalb eines Organs in dieser Weise erkennen zu können

Zusammenfassend muß demnach festgestellt werden, daß es neben der filtrierenden Funktion der Glomeruli und der wiederaufnehmenden der Tubuli vor allem auch eine abscheidende Funktion der Zellen der Harnkanälchen für die meisten Harnfixa in Richtung Blut—Tubuluslumen gibt, wie es nach Heidenhain vor allem E. Frey seit 1906 in allen seinen Arbeiten entgegen der herrschenden Meinung immer wieder forderte. Barclay, Cooke und Kenney haben sich 1947 ebenfalls für drei Komponenten (Filtration, Rückresorption, Sekretion) als Modus der Harnbereitung ausgesprochen.

d) Keine Kochsalzsekretion.

Wie im Kap. IX (Besonderheiten der Kochsalzausscheidung) auseinandergesetzt, wird *Kochsalz als einziger Stoff nicht etwa* durch Sekretion der Tubuli dem provisorischen Harn zugefügt, sondern *allein durch Filtration im Glomerulus ausgeschieden. Unter gewöhnlichen* Verhältnissen tritt immer eine deutliche tubuläre Rückresorption dieses Stoffes zutage, während die Wiederaufnahme in den Kanälchen *experimentell* nur durch Kochsalzanreicherung in extremis aufgehoben werden kann (E Frey[118]).

Literatur.

[1] Ribbert, zit. nach v. Möllendorff: Hdb. d. mikrosk. Anat. d. Menschen, Bd. 7, I, S 179. Berlin: Springer 1930. — [2] Meyer, zit. nach v. Möllendorff: Hdb. d. mikrosk. Anat. d. Menschen, Bd. 7, I, S. 179. Berlin: Springer 1930. — [3] Danilov u. Mitarb., zit. nach Ellinger: Hdb. norm. u. path. Physiolog., *Bd. XVIII, S. 113 (Nachtr. zu Bd IV). Berlin:* Springer 1932 — [4] Janssen: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 135, 1 (1928). — [5] Cushny: *The secretion of the urine*, London 1917. — [6] Ellinger: Hdb norm u. path. Physiol. IV, S. 451. Berlin: Springer 1929. — [7] Rehberg: Biochem. J. 20, 461, 447, 477 (1926). — Zbl. inn Med. 52, 589 (1929). — [8] Gremels u. Poulsson: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 162, 86 (1931). — [9] Gremels, in Becher: *Nierenkrankheiten* I, S. 75. *Jena: Fischer* 1944. — [10] Fuchs u. Popper: Erg. inn. Med. 54, 1 (1938). — [11] Wearn u. Richards: J. Physiol. 71, 209 (1924). — [12] v. Möllendorff: Münch. med. Wschr. 1922 II, 1069. — Hdb. mikrosk. Anat. d. Menschen Bd. VII, 1. Teil, S. 153ff. Berlin: Springer 1930. — [13] Popper u. Mandel: Erg. inn. Med. 53, 683 (1937). — [14] Volhard: Hdb. inn. Med. VI/1, S. 170. Berlin Springer 1931. — [15] Frey, E.: Pflügers Arch. 112, 71 (1906). — [16] Marshall u. Crane: Amer. J. Physiol. 55, 278 (1921); 62, 330 (1922); 64, 387 (1923). — [17] Stoll u. Carlson: Amer. J. Physiol. 67, 153 (1923). — [18] Starling u. Verney: Pflügers Arch. 205, 47 (1924); 208, 334

(1925). — Proc. roy. Soc B. 97, 321 (1925). — [19] WINTON. Klin. Wschr. 1948, 193. — [20] HÖBER u. MACKUTH. Pflugers Arch 216, 420 (1927) — [21] YASUDA u. YAMAMOTO: Tohoku J. exp. Med. 31, 616 (1937). — [22] HÖBER: Naturwiss. 34, 144 (1947). — [23] DAVIDS: Pflugers Arch. 208, *146 (1925)* — [24] *WHITE u. SCHMITT: Amer. J. Physiol. 76, 483 (1926).* — [25] WALKER u. HUDSON: Amer. J Physiol. 118, 153 (1937). — [26] v. MERING: Verh. dtsch. Ges. inn. Med 1886, S 185. — Z klin. Med. 14, 405 (1888); 16, 431 (1889). — [27] ZUNTZ: Arch. f. Anat. 1895, 570. — [28] PAVY, BRODIE u SIAU· J. Physiol. 29, 467 (1903). — [29] SCHWARZ: Arch exper. Path. u. Pharmakol. 43, 1 (1899). — [30] BRODIE u. BARCROFT: J. Physiol 33, 52 (1905). — [31] *VERZÁR u. Mitarb., zit. nach VERZÁR Die Funktion der Nebennierenrinde, S. 63. Basel:* Schwabe 1939. — [32] LUNDSGAARD· Biochem. Z. 264, 209, 221 (1933). — [33] POULSSON: J Physiol. 69, 410 (1930) — [34] HOFF Klin. Wschr. 1938 II, 1535. — [35] LANGECKER: Arch. exper. Path. u. Pharmakol 187, 248 (1937). — [36] ROBBERS u WESTENHOEFFER Klin. Wschr. 1939 II, 927. — [37] BARTELHEIMER· Z klin. Med. 135, 222 (1938) — [38] MOSBERG: Arch. f. exper. *Path. 47, 68 (1902)* — [39] *BAINBRIDGE u BEDDARD: J Physiol 34, 9 (1906).* — Biochem. J 1, 255 (1906) — [40] SMITH· The Physiology of the Kidney. Oxford 1937. — [41] PFEFFER u. WETZEL Arch exper Path. u. Pharmakol. 202, 395, 404 (1943). — [42] WETZEL: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 202, 518 (1943) — [43] HOUSSAY u. BIAZOTTI: Pflugers Arch. 227, 239, 664 (1931) — [44] LOMBROSO: Boll. Soc Biol. ital sper. 12, 133 (1937) — [45] COGO u. *MIGLIORINI: Acad Med 2 (1936) Genova.* — [46] *FREY, E: Pflugers Arch. 115, 204 (1906).* — [47] SPUHLER: Zur Physio Pathologie der Niere, S 145. Bern: Huber 1946. — [48] SPUHLER u. ZOLLINGER: Dtsch Arch klin Med. 190, 321 (1943) — [49] REIN: Lehrb. d. Physiologie, 8. Aufl, S. 243. Berlin-Heidelberg Springer 1947. — [50] WILBRANDT: Schweiz. med. Wschr. 1944, 1158. — [51] RICHARDS, WESTFALL u BOTT: Proc Soc. exper Biol a. Med. 32, 73 (1934). — [52] *FERRO-LUZZI: Z exper Med. 82, 382 (1933); 91, 708 (1934.)* — [53] *NUSSBAUM: Pflügers* Arch 16, 139, u 17, 580 (1878) — [54] CLARA Arch. Kreislauff. 3, 42 (1938), Abb 12. — [55] KELLER Der elektrische Faktor der Nierenarbeit, S. 12. Mährisch-Ostrau: Kittls Nachf. 1933. — [56] ELLINGER u HIRT Z Anat. 80, 791 (1929) — Arch. exper. Path. u. Pharmakol 145, 193 (1929); 150, 285 (1930), 159, 111 (1930) — [57] BARKAN, BROEMSER u. HAHN: Z. Biol 74, 1. u. *37 (1921)* — [58] *BAINBRIDGE, MENZIES u COLLINS: Proc roy. Soc. B 86, 355 (1913).* — J Physiol 48, 233 (1914) — [59] ROBBINS u. WILHELM Pflugers Arch 232, 66 (1933) — [60] HAAN u. BAKKER· J Physiol. 59, 129 (1924) — [61] BOTAZZI: Regulation des osmotischen Druckes III (1906). — [62] TODA u. TAGUCHI Z. physiol. Chem. 87, 371 (1913) — [63] FREY, E., Pflugers Arch. 112, 71 (1906). — [64] DEUTSCH: Pflugers Arch 208, 177 (1925). — [65] SCHURMEYER: *Pflugers Arch 210, 759 (1925)* — [66] *HÖBER: Physikal. Chem. d. Zelle u. d. Gewebe,* S 833 ff. Leipzig Engelmann 1925 — Klin. Wschr. 1924, 763. — [67] SCHULTEN: Pflugers Arch. 208, 1 (1925). — [68] BENSLEY u STEEN. Amer. J. Anat. 41, 75 (1928). — [69] SCHEMINSKY: Pflugers Arch. 221, 641 (1929). — [70] MARSHALL u. CRANE. Amer. J. Physiol. 70, 465 (1924); 64, 387 (1923), zit. nach REIN Physiol d. Menschen, 8. Aufl., S. 263. Berlin-Heidelberg: *Springer 1947* — [71] *v. MÖLLENDORFF· Anat. Hefte 53, Heft 159* — [72] *WINTERSTEIN: Hdb.* vergl. Physiol., Bd. 2, II, S 840. Jena: Fischer 1911. — [73] APITZ: Virchows Arch. 306, 631 (1940). — [74] RANDERATH: Erg Path. 32, 91 (1937) (1). — „Nephrose-Nephritis" in: BECHER: Nierenkrankheiten II, S. 98 (2) Jena: Fischer 1947. — [75] GÉRARD u. CORDIER· Arch. internat. Méd. expér. 8, 225 (1933). — Bull Acad. Méd. Belg. 14, 160 (1934). — [76] HEIN, zit. nach *RANDERATH[74].* — [77] *BRODER, zit nach RANDERATH[74].* — [78] *FAHR, E., zit. nach RANDERATH[74].* — [79] KUSCHINSKY u LANGECKER. Arch exper. Path. u Pharmakol. 204, 710 u. 718 (1947). — [80] MAYRS: J. Physiol. 56, 58 (1922). — [81] BRUNNER: Biochem. Z. 253, 119 (1932). — [82] COPE, MACY, KEITH, POWER u. PETERSON, zit. nach POPPER u. MANDEL[13], S. 695. — [83] FREY, E.: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 165, 621 (1932). — [84] GUCKELBERGER, zit. nach SPUHLER[47], S. 16. — [85] SHANNON: J. chem. Invest. 14, 393 u. 403 (1935). — J. cell. a. comp. Physiol. 11, 123 (1938) — [86] BARCLAY, COOKE u. KENNEY: Acta med. scand. (Stockh.) 128, 578 (1947). — [87] MARX: Der Wasserhaushalt des gesunden und kranken Menschen. S. 152 Berlin: Springer 1935. — [88] HEIDENHAIN. Hermanns Hdb. d Physiologie 5, 315. Leipzig 1883. — [89] LUDWIG: Wagners Hd.-Worterbuch d. Physiologie 2, 634 Braunschweig 1844. — [90] WALKER, HUDSON, FINDLEY u. RICHARDS: Amer. J. Physiol. 118, 121 (1937). — [91] BENNHOLD: Erg. inn. Med. 42, 273 (1932). — [92] MARSHALL u. CRANE. Amer. J. Physiol. 70, 465 (1924). — [93] MARSHALL u. VICKERS: John Hopkins Hosp. Bull. 34, 1 (1923). — [94] STARLING u. VERNEY: Proc. roy. Soc. Lond. B 97, 321 (1925). — Zit nach EICHHOLTZ: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 111/112, 21 (1926). — [95] HERRICK, MANN u. SHEEHAM: J. of Pharmacol. 66, 73 (1939). — [96] KEMPTON, BOTT u. RICHARDS· Amer. J. Anat. 61, 505 (1937). — [97] SMITH u. RANGES: J. Physiol. 123, 720 (1938). — [98] SMITH, GOLDRING u CHASIS: J. clin. Invest. 17, 263 (1938). — [99] ELSOM, BOTT u SHIELS Amer. J Physiol. 115, 548 (1936). — [100] EGGER: Die Verteilung der Sulfonamide im Organismus, S 83. Basel Schwabe 1946. — [101] HEILMEYER, Z. exper. Med. 60, 626 (1928). — [102] SHANNON u. SMITH J. clin. Invest. 14, 393 (1935). — [103] HERRIN. Physiologic. Rev. 21, 329 (1941). — [104] SHANNON Proc. Soc exper Biol. a. Med 32, 977 (1935). — J clin. Invest 14, 403 (1935) — [105] GUCKELBERGER: Dtsch. Arch. klin. Med. 189,

umgekehrte Verhalten, wie es in Abb. 8, Kap. IX dargestellt wurde. Einen fast gleichen Verlauf teilt VOLHARD[11] (S. 217) nach Lösung einer Anurie bei Scharlachnephritis durch Nierendekapsulation mit (Abb. 27, nach Zahlen des Verfassers).

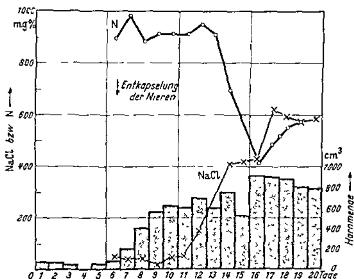


Abb 27 Antagonismus von N/NaCl im Harn nach Ingangkommen der Harnausscheidung durch Dekapsulierung einer anurischen Scharlachniere Abbildung nach Analysenzahlen eines Falles von F. VOLHARD Handb inn Med VI/1, 2. Aufl Berlin Springer 1931.

Auch experimentell läßt sich dieser Antagonismus der Chloride zu den Achloriden beim Menschen zeigen; J FREY hat in gemeinsam mit JOCKERS[17] ausgeführten Untersuchungen gesehen, daß z. B der Quotient Δ/NaCl des Harns (v. KORÁNYI[1]) *nur bei* alleiniger Harnstoffgabe (75 g oral) ansteigt, weil die Kochsalzausscheidung dabei gemindert ist, während 75 g Harnstoff und 20 g Kochsalz zusammen oder 20 g Kochsalz *allein keine uns hier berührenden* Veränderungen bewirken (Abb. 28). Der Antagonismus von Chloriden zu Achloriden kommt in diesen Versuchen besonders deutlich zum Ausdruck, wie die mitgeteilten *Kurven zeigen*[17]; *er* wird lediglich durch alimentär bedingte *Diuresen* verwischt, die in Form der Filtrations- oder Wasserdiuresen in Erscheinung treten.

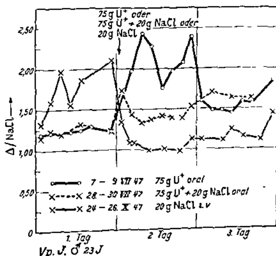


Abb 28. Verlauf des Koeffizienten Δ/NaCl (v. KORÁNYI) bei Belastungen (am 2 Tag) mit Harnstoff, Kochsalz und Harnstoff + Kochsalz: Prävalieren der NaCl-Elimination vor der der Harnfixa (J FREY)

Am einfachsten lehrt wohl ein Blick auf die Blutzusammensetzung und die Anreicherung der Stoffe im Harn die *Sonderstellung* des Kochsalzes (Abb. 29)

und den *Antagonismus* von Kochsalz *gegenüber* den anderen Harnsubstanzen (J. Frey[18]). Im Blut haben wir viel Kochsalz und wenig harnpflichtige Stoffe, und im Harn ist dieses Verhältnis *umgekehrt*.

Nach unseren Feststellungen (E. und J. Frey) können wir im Verein mit den Beobachtungen anderer Untersucher uns dahingehend präzisieren, daß die normale Harnbereitung einen Vorgang in sich schließt, der in einem *Antagonismus* der Konzentrationen *von Kochsalz und harnpflichtigen Stoffen* besteht. Kommt es bei der gesunden Niere aus Gründen der relativen, bei der kranken aus solchen der absoluten tubulären Insuffizienz zu Filtrationsdiuresen, so wird diese Reziprozität durch die Harnflut mengenmäßig überdeckt oder sogar paralysiert.

b) Äquimolekularer Austausch in den Tubuli.

A. v. Koranyi[1], dem zuerst dieser Gegensatz der Ausscheidung von Kochsalz und derjenigen der harnpflichtigen Stoffe auffiel, gab auch weitschauend eine *quantitative* Erklärung für dieses Verhalten: es handele sich um einen *Austausch* der beiden Partner *in molekularem Verhältnis*; der Autor sprach von einem Molekularaustausch. Er verdünnte den Harn, bis seine Gesamtkonzentration der des Blutes gleich geworden war, und fand dann, daß im Vergleich mit dem Blut gerade so viel Kochsalz im Harn fehlte, als Achloride mehr nachweisbar wurden. Die exkretorische Tätigkeit der Tubulusepithelien besteht demnach in dem Vermögen, einen Molekularaustausch oder ein Auswechseln eines filtrierten Stoffes gegen die Gruppe der zu sezernierenden harnpflichtigen Substanzen vorzunehmen. In dem provisorischen Harn der Bowmanschen Kapsel wird das Kochsalz in großer Menge und solcher Konzentration mitgeliefert (Abb. 32), wie es im Blut vorhanden ist, so daß den Tubuluszellen dieser *Stoff reichlich für den Austauschvorgang* zur Verfügung steht. Wir sahen *immer wieder im Verlauf unserer* Darstellung (Kap IX und XII, 2d), daß Kochsalz die einzige Substanz ist, *welche allein durch Filtration ausgeschieden* wird, so daß auch bei starker Kochsalzanreicherung des Körpers niemals seine Konzentration im Harn höher *liegt, als es der Wasserverlust des Harns* während der Tubuluspassage anzeigt. Denn es konnte experimentell bewiesen werden, daß die Kochsalzkonzentration *des Harns keinesfalls* stärker ansteigen kann, als es einem bis zum Gefrierpunkt des Harns eingedickten Blutfiltrat entspricht (E. Frey[19], Kap. IX). Dieser Austausch der Moleküle stellt also die eigentliche Tätigkeit der Kanälchenzellen dar; und es hatte sich nach Berechnungen (E. Frey, Kap. XI, 4) gezeigt, daß bei einer Filtratmenge der ungereizten Niere von etwa 4 Litern am Tag dieser Austausch tatsächlich in einem molekularen Verhältnis stattfinden kann. In den Hintergrund tritt die spezifische Tätigkeit der Tubuluszellen nur bei gesteigerter Filtration, weil sich jetzt einmal die modifizierende Arbeitsweise der Tubuli auf

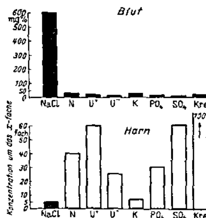


Abb 29 *Bedeutung des Kochsalzes für die Harnbereitung* Im Blut liegt eine hohe Konzentration von NaCl, eine niedrige von harnpflichtigen Stoffen vor, *im Harn dagegen tritt eine starke Anreicherung der* Harnfixa ein, während im Vergleich dazu die Kochsalzkonzentrierung gering bleibt (J. Frey)

eine große, vom Glomerulus gelieferte Flüssigkeitsmenge verteilt, die in schnellem Lauf die Kanälchen durcheilt, zum zweiten, weil bei sehr starken Filtrationsdiuresen noch kompensatorische Flächen der Tubuli selbst in das Filtrationsgeschäft miteinbezogen (Kap. X und XI, 1) und damit ihrer eigentlichen Tätigkeit entzogen werden. Die Bedingungen des Sauerstoffverbrauchs der Niere bei feuchter (Filtrationsdiurese) oder trockener (Harneinengung) Elimination der Harnfixa und deren teilweise Überschneidung legten die Verhältnisse in gleicher Weise dar (Kap. VIII, 2, Abb. 7) So erklären sich die beiden Phasen bei der Elimination der harnpflichtigen Stoffe z. B. nach intravenösen Sulfateinläufen, indem zunächst während der starken Filtrationsdiurese ein wenig verändertes Produkt die Niere verläßt, später — in der zweiten Phase — die austauschende Tätigkeit der Tubuli nun sehr deutlich wird und jetzt Sulfat in hoher Konzentration im Harn erscheint, wofür dem provisorischen Harn Kochsalz entnommen wird. Und es ist damit die Kochsalzausscheidung zum Teil ein mehr passiver Vorgang (E. Frey[20]), indem bei Anfallen von viel harnpflichtigen Schlacken die Wiederaufnahme großerer Kochsalzmengen notwendig wird, da diese Schlacken von den Tubuli nur im Austausch gegen Kochsalz abgegeben werden können. Hierbei tritt das thesaurierende Vermögen der Körpergewebe hauptsächlich für das Kochsalz zutage, wie wir es vielfältig in der Klinik zu sehen gewohnt sind; ein Vorgang der meist feuchten Kochsalzretention (Ödem), der nicht allein als schädlich anzusehen ist.

Es spielt in der Niere das Kochsalz die gleiche Rolle wie bei der Eindickung der Galle in der Gallenblase, in welcher der Kochsalzgehalt bei der Konzentrierung der Gallenflüssigkeit ebenfalls abnimmt (E. Frey[21], J. Frey[22]), oder im Darm, wo es nur in verdunnte Lösungen übertritt, *also als osmotisches Füllmaterial dient* (E. Frey[23]).

Nun wird aber auch das bis heute so rätselhafte Zustandekommen der Urämie bei Kochsalzmangel *verständlich (hypochlorämische Azotämie oder Urämie).* Wenn das zum tubulären Austausch notwendige Kochsalz zu wenig vorhanden ist *(Hypochlorämie oder besser Hyposalämie, wozu noch unterstützend eine* Minderung der Glomerulusfiltratmenge durch Exsikkose, arterielle Hypotonie, Hyperkolloid*ämie treten kann), so wird der tubuläre Austausch der harnpflichtigen* Stoffe gehemmt oder sogar insuffizient. Es kommt zu einer funktionell bedingten Urämie (J. Frey[18]).

Bei Kochsalzmangel im Organismus (z. B. nach langdauerndem Erbrechen, Durchfällen usw.) und *damit* auch im Glomerulusharn kommt es zu ungenugender Ausscheidung und zur Retention harnpflichtiger Stoffe. Auch experimentell wurde dies von einer Reihe von Autoren beobachtet und untersucht, z. B. von Glass[24]. Die Buchnersche Schule (Rohland[25], Hatano[26] und Lehnberg[27]) sowie *Larissa*[28] kommen zu dem *Ergebnis, daß die* Niereninsuffizienz bei Hypochlorämie nicht eine Folge der Tubulusdegeneration und -ver*kalkung sei,* da die morphologisch sichtbaren Veränderungen erst später eintreten, wie auch wir (J. Frey, Liebegott und Walterspiel[29]) beobachteten. Demnach ist die Annahme, daß der Antagonismus N/NaCl eine Folge der Begrenzung der Totalkonzentration des Harns sei, unzutreffend, denn eine *herabgesetzte Kochsalzmenge kann die harnpflichtigen Stoffe* nicht verdrängen.

Der Einwand, daß bei der hypochlorämischen Urämie die dabei vorkommende Hypotonie sowie Bluteindickung die Minderung der Glomerulusfiltratmengen verursachten, ist dahingehend zu korrigieren, daß diese Bedingungen nicht einzige Ursache sind, sondern nur unterstützende Bedeutung haben; *im Gegensatz* zu Kerpel-Fronius[14] sowie Wilkinson und McCance[30] sind wir der Ansicht, daß auch ohne Blutdruckerniedrigung und Bluteindickung eine saloprive Urämie möglich ist. Ein Krankheitsbeispiel soll zeigen, daß die anhydrämisch-hämodynamische Genese bei einer solchen Urämie *fehlen* kann.

A. H., weibl., 59 Jahre alt (13/3148/1947). Nach einer Woche unstillbaren Erbrechens (15—20mal am Tag) Klinikaufnahme: Oligurie bei normalen Harnbefunden, Benommenheit; Blutdruck zwischen 150—100 und 130/90 mm Hg, Hb 78—80%, Erythro. 3,9—4,0 Mill/mm^3; NaCl 509 mg%, Rest-N 164 mg%, Harnsäure 14,1 mg%. Rö.-Untersuchung des Abdomens: Ileus im Jejunum. Nach Therapie und *Beseitigung* der Niereninsuffizienz Hb und Erythro sowie Blutdruck wie vordem.

Demnach lassen sich Krankheitsfälle finden, bei denen die zur Verringerung der Glomerulusfiltratmenge führenden Voraussetzungen fehlen und trotzdem durch Saloprivie eine Retention harnpflichtiger Stoffe zustande kam. Es muß also die Deutung abgelehnt werden, daß die saloprive Urämie allein *durch zu niedrigen effektiven Filtrationsdruck, Verringerung* der Filtratmenge, verlangsamte Tubuluspassage und demnach sogar Steigerung der Rückdiffusion von N-Substanzen (z. B GREMELS[21]) zustande komme.

Hyposalie im Blut und damit auch im provisorischen Harn hat eine „saloprive Niereninsuffizienz" funktioneller Genese (J. FREY) als Ausdruck einer Minderung der tubularen Arbeitsweise zur Folge. Dieses Verhalten wird am besten durch ein Schema (Abb 30) veranschaulicht (J. FREY[18]): die Abscisse stellt die Glomerulustätigkeit (Filtratmenge in Litern/Tag), die Ordinate die *Tubulustätigkeit* (Molekularaustausch, für den die Kochsalzprozente des provisorischen Harns wichtig sind) dar. Es ist nach dem voraus Gesagten eine bestimmte Menge von Kochsalz für die Tätigkeit der Tubuli erforderlich, sie darf nicht unterschritten werden, weder durch zu geringen Kochsalzgehalt des Plasmas noch durch zu geringe Filtratmenge Anderenfalls stellt sich eine funktionell bedingte Urämie ein

Man kann bei dem Vorliegen eines äquimolekularen Austauschs diejenige Filtratmenge berechnen, die notwendig ist, um die täglich anfallende Quantität der Stoffwechselschlacken *zu eliminieren, bis eine völlige Kochsalzfreiheit des definitiven Harns eingetreten* ist, wie man es in der Klinik bei entsprechenden Krankheitsfällen tatsächlich erleben kann. Unter normalen Bedingungen ist ein Verschwinden des Kochsalzes aus dem Harn nicht festzustellen, weil das Salz mit der Nahrung im Überschuß aufgenommen wird; dieser Zustand wird erst bei hypochlorämischen Krankheiten erreicht. Die für die Suffizienz der Nieren unerläßlichen Filtratmengen pro Tag kann man dann als die „minimalen" Filtratmengen bezeichnen Werden diese Volumina des provisorischen Harns oder ihr Kochsalzgehalt oder *beides unterschritten* („Hydro-Saloprivie"), so kommt es zu einer Niereninsuffizienz auf funktioneller Basis Für die folgende Berechnung wurden der Einfachheit halber als „harnpflichtige Stoffmenge" 30 g Harnstoff zugrunde gelegt. Dieses Vorgehen ergibt daher nur approximative, aber dennoch richtig dimensionierte Werte.

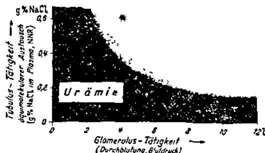


Abb 30 *Abhängigkeit der Ausscheidung der Harnfixa von der Glomerulus-* (Menge des provisorischen Harns) und *Tubulustätigkeit* (äquimolekularer Austausch) Sinkt das Volumen des glomerulären Ultrafiltrats (z B durch Hydropsie) so entsteht ebenso eine Retention harnpflichtiger Stoffe (Urämie) wie bei Hyposalie als Ausdruck der Insuffizienz des äquimolekularen Austauschs von Harnfixa gegen Kochsalz des Tubulusharns (funktionelle Niereninsuffizienz) (J FREY)

Berechnung. 30 g Harnstoff täglich = 500 Millimol; Plasma-NaCl = n/10 = 1 Millimol im cm³ NaCl muß als zwei Teilchen gerechnet werden, also erfordert 1 Millimol Harnstoff ½ cm³ Filtrat. Die minimalen Filtratmengen in cm³ sind dann·

500 Millimol erfordern·	bei 0,58%	NaCl	2500	cm³ Glom. Filtrat
	„ 0,50%	„	2900	„ „ „
	„ 0,40%	„	3700	„ „ „
	„ 0,30%	„	4900	„ „ „
	„ 0,20%	„	7300	„ „ „
	„ 0,10%	„	14600	„ „ „

Die Kurve, die durch obige Zahlen erhältlich ist, stellt den Übergang des weißen zum schwarzen Bereich der Abb. 30 dar. Wenn der Kochsalzgehalt des *Bluts und demzufolge* auch der des provisorischen Harns erniedrigt ist, so kann dieser Umstand nur durch eine größere Filtratmenge ausgeglichen werden. In der Tat kann man bei geeigneten klinischen Fällen eine saloprive Niereninsuffizienz durch starke Flüssigkeitszufuhr bessern, falls noch relativ ausreichend Kochsalz verfügbar geblieben ist Ist dagegen die Menge des provisorischen

Harns unter etwa 3 l/Tag verringert (Hydroprivie ohne Saloprivie), so reicht die den Tubulusepithelien angebotene Kochsalzmenge ebenfalls nicht aus, die Niere wird funktionell insuffizient. Daß diese Berechnung — unter der Voraussetzung des äquimolekularen Tubulusaustauschs — ihre Gültigkeit hat, wurde durch Bestimmungen des Glomerulusfiltrats (J. FREY, unveröffentlicht) belegt. Im übrigen zeigt der in der Abb. 30 eingezeichnete Punkt den Stand, um den die normale Menge des Glomerulusfiltrats schwankt, wenn die Nierentätigkeit normal ist, was sich auch aus allen anderen schon mitgeteilten Befunden ergibt.

Es läßt sich also bei der normalen oder pathologischen Nierentätigkeit aus diesem Molekularaustausch eine ganze Anzahl von Befunden ableiten, die sich aus dem Austausch von filtriertem gegen sezernierten Stoff, also von Kochsalz gegen harnpflichtige Substanzen, ergeben. Und die saloprive Urämie stellt sich demnach als eine funktionell bedingte Insuffizienz des Organpaars heraus und kann in ihrer Genese aufgeklärt werden (J. FREY).

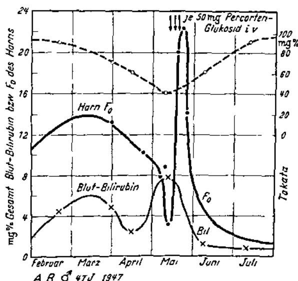


Abb. 31 Aufhebung eines *hepatorenalen Syndroms* bei Hepatitis durch NNR-Hormon: die Zunahme des Blutbilirubins und Abnahme der Farbstoffausscheidung (F_0) mit dem Harn (Niereninsuffizienz Anfang Mai) wird nach Hormongabe durch eine sehr starke Farbstoffausscheidung mit dem Harn (F_0 über 22) ausgeglichen (J. FREY).

Aus der Beziehung von Elektrolythaushalt und Inkreten läßt sich möglicherweise auch eine solche des *Nebennierenrindenhormons zur Tubulustätigkeit* entnehmen. Nicht etwa in dem Sinne, daß Hypadrenie (KAPPERT[32]) zu der bekannten Transmineralisation mit Hyposalie und Hyperkalie des Blutes und entgegengesetzten Veränderungen des Gewebes führt, sondern in direktem Zusammenhang mit dem tubulären Arbeitsgang steht, wie dies auch für Cofermente (z. B. Lactoflavin nach ALBRICH[16]) wahrscheinlich gemacht werden konnte. Und in der Tat sind Beobachtungen am Krankenbett geeignet, die Rolle des Nebennierenrindenhormons bei der Harnbereitung aufzudecken.

Wir teilen ein Krankheitsbeispiel eines *hepato-renalen Syndroms* (ROKITANSKY[33], NONNENBRUCH[34]) mit, wie es von J. FREY[35] beobachtet wurde. Diesem Syndrom liegt eine Niereninsuffizienz bei Lebererkrankung zugrunde. Eine solche Minderleistung der Nieren, mit der sich NONNENBRUCH[34] eingehend befaßt hat, kann mit gleichzeitiger Hypochlorämie verlaufen; diese ist aber nicht absolute Voraussetzung für die Niereninsuffizienz, die sich unter Einbeziehung des Bilirubins hauptsächlich in einer schlechten Ausscheidung der Schlacken, weniger in einer solchen des Wassers, zeigt. Aus dem Beispiel des hepatorenalen Syndroms (Abb. 31) erkennt man, daß die wiederholten großen Gaben von Nebennierenrindenhormon

(*Percorten wasserlöslich „Ciba") nicht nur die Leberentzundung heilten* (z. B. EPPINGER[36], BEIGLBÖCK[37], NONNENBRUCH[38], KAPPERT[39], J. FREY[35] u. a.), sondern auch die Insuffizienz der Niere beseitigten, was uns hier interessiert; diese bestand trotz Zunahme der Bilirubinämie in einer Erschwerung der Ausscheidung des Bilirubins, also einer funktionellen Niereninsuffizienz, was man aus der erheblichen Verminderung der Harnfarbe (Bestimmung des reduzierten Harnfarbwertes F_0 nach HEILMEYER[40]) erkennen kann. Auf NNR-Hormongabe hin wird das retinierte Bilirubin in großer Menge mit dem Harn entleert, wie es aus dem F_0-Wert von über 22 ersichtlich ist. Der Zusammenhang der Hypadrenie mit den entzündlichen Lebererkrankungen ist dadurch gegeben, daß eine entzundliche und degenerative Mitbeteiligung der Suprarenalrinde bei Hepatitiden im morphologischen Bild von v. KUP[41], SIEGMUND[42], BENNECKE[43] und SCHOPPER[44] festgestellt werden konnte. Es muß also wohl die Schädigung der Nebennierenrinde bei Hepatitis für die Insuffizienz der Niere verantwortlich sein. Daß nach Untersuchungen von BAUMGARTEL[45] bei der Harnfähigmachung des Bilirubins möglicherweise die Gallensauren auch eine Rolle spielen können, sei erwähnt.

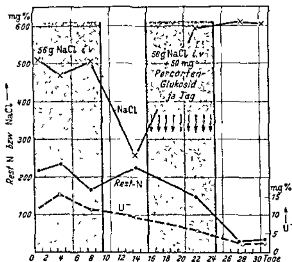


Abb 32 *Saloprive Urämie* bei der erst die Gabe von NNR-Hormon (Percorten-Glucosid) neben solchen von Kochsalz die Retention harnpflichtiger Stoffe beseitigte (J FREY)

Auch bei der *hypochlorämischen Urämie*, der — wie wir sahen — funktionellen Niereninsuffizienz, zeigt sich der Einfluß des Cortinhormons. Man erkennt aus einem klinischen Beispiel (Abb 32), daß eine Kochsalzbehandlung bei dieser Urämieform, die durch Erbrechen herbeigeführt wurde, nur eine geringe Besserung brachte, daß dagegen nach einer erneuten Brechperiode die gleiche Salzmenge, nun aber kombiniert mit täglichen Injektionen von 50 mg Desoxycorticosteronglykosid „Ciba", die entscheidende Ausschwemmung der zurückgehaltenen Harnsubstanzen aus dem Blut herbeifuhrte (J FREY[47]) Die Bedeutung des NNRH für die Ausscheidung der Stoffwechselschlacken ist also klar ersichtlich; HENI[46] *hatte bereits fruher auf die Möglichkeit einer Hormonbehandlung der hypochlorämischen Urämie die Aufmerksamkeit gelenkt.*

In experimentellen Untersuchungen, die in Gemeinschaft mit LIEBEGOTT und WALTERSPIEL von J FREY[26] ausgeführt wurden und die in Entsalzungen von Meerschweinchen nach der Methode von DARROW und YANNET[48], sowie in dauernden durch Euphyllingaben erzwungenen Filtrationsdiuresen und histologischer *Durchmusterung der Nebennieren*, Nieren usw. bestanden, zeigte sich eine Lipoidgranulaentspeicherung der Adrenalrinde. Es wurde entsprechend den Feststellungen von KUTSCHERA-AICHBERGEN[49] und REISS[50] von uns gefolgert (J. FREY[47]), daß eine Insuffizienz der Nebennierenrinde hinsichtlich der Hormonbereitung vorliegt. Die kunstlich herbeigefuhrte Entsalzung gibt einen Reiz fur eine stetige Absonderung von NNRH in größtem Ausmaß, um die — natürlich erfolglose — Remineralisation für Kochsalz herbeizufuhren Dieser Anforderung kann die Nebennierenrinde nicht

mehr nachkommen und es erschöpft sich die Hormonproduktion schnell (relative und absolute NNR-Insuffizienz nach RIML[51], KAPPERT[52]). Bei Ausführung der experimentellen Saloprivie unter Percortenschutz ist die Erschöpfung der NNR eine deutlich geringere. In Abb. 33 bringen wir Beispiele von histologischen Schnitten von Meerschweinchennebennieren, die die saloprive Nebennierenrindeninsuffizienz verdeutlichen. — Es sei bemerkt, daß bei unseren experimentellen salopriven Urämien immer eine völlig erhaltene Nierendurchblutung in allen ihren Teilen, besonders der Rinde, nachweisbar war, wie Gefäßdarstellungen mittels Tusche zeigten; es kann sich bei der salopriven Urämie also nicht um Nierenveränderungen handeln, wie sie dem „Crush-Syndrom" zugrunde liegen (TRUETA, BARCLAY, DANIEL, FRANKLIN und PRICHARD[58]). — Sehr interessant ist, daß auch eine Sublimatvergiftung — wie NONNENBRUCH[31] u. a. annehmen — dem extrarenalen Syndrom zuzuordnen ist; denn wir fanden die gleiche suprarenale Rindenveränderung der Lipoidentspeicherung[29] wie bei der experimentellen Saloprivie. Die aus den histologischen Befunden von uns hergeleitete Erschöpfung der NNRH-Absonderung führt eine weitere Transmineralisation mit Abwanderung des Kochsalzes aus dem extracellulären Raum und eine weitere Entsalzung, diesmal



Abb 33 Nebennierenschnitte im unpolarisierten (rechts und links oben) und polarisierten Licht (rechts und links unten) Schnitt links oben und unten stammt von einem Tier (Meerschweinchen E2, 420 g, Febr. 1948), das 3 Std nach einer einmaligen intraperitonealen Injektion von 0,036 g Euphyllin getötet wurde; Schnitt rechts oben und unten von einem Tier (Meerschweinchen E5, 450 g, Febr 1948), das innerhalb von 4 Tagen insgesamt 0,132 g Euphyllin i p bekam (Tagesdurchschnitt 0,033 g) und an den Folgen der Hypochlorämie starb — Man erkennt aus der Darstellung im polarisierten Licht (beide Fotos unten) die Lipoidentspeicherung der Nebennierenrinde (Nebennierenrindeninsuffizienz) bei Entsalzung (rechts unten) gegenüber dem nicht entsalzten Tier (links unten) (J. FREY)

durch die Nieren, herbei. So entwickelt sich ein echter Circulus vitiosus, welcher Kochsalzverschiebung und Kochsalzverlust und NNR-Insuffizienz in gegenseitiger Beeinflussung erhöht (J. FREY[47]). Die von BELL und KNUTSON[67] mitgeteilten Fälle, bei denen einige Male trotz Azotämie eine Hypochlorämie fehlte, dürften wohl ebenfalls, wenigstens zum Teil ihre Ursache in einer Hypadrenie haben. Es sei erwähnt, daß eine Bluteindickung und Blutdrucksenkung (anhydrämisch-hämodynamische Genese der Salzmangelazotämie nach KERPEL-FRONIUS[11]), auch ein vermehrter Eiweißzerfall (z. B. REINWEIN[52], GLASS[34], MELLINGHOFF[53]) hierbei eine Rolle spielen können, jedoch nur unterstützend, nicht auslösend in Frage kommen. Denn wenn die Leistungsfähigkeit der Nieren erhalten bliebe, könnte das Organpaar mit dem erhöhten Anfall von Eiweißabbauprodukten leicht fertig werden. Bei experimenteller Adrenalinsuffizienz läßt sich aber nach Hämoglobinbestimmungen z. B. von MEIER, GYSEL und MÜLLER[34] ein Absinken des Blutvolumens von 100% vor dem Versuch auf 63% im Durchschnitt von 12 Hundeversuchen errechnen (J. FREY[47]), während der Reststickstoff in den genannten Versuchen[54] erheblich stärker, nämlich durchschnittlich um 278% anstieg. Es kann demnach der Ansicht von SWINGLE, PFIFFNER und VARS[55] u. a. Autoren, daß die bei der Adrenalektomie anzutreffende Rest-N-Erhöhung auf einer Bluteindickung beruhe, schon allein deswegen nicht zugestimmt werden. Diese Urämieform ist vielmehr als eine Niereninsuffizienz aufzufassen, die durch Nebennierenrindeninsuffizienz ausgelöst wird.

Es scheinen auch noch andere Hormone auf die Größe der Tubulustätigkeit einwirken zu können: die Diodrastausscheidung wurde durch Hypophysektomie verhindert (WHITE, HEINBECKER und ROLF[59]) und durch große Dosen von

Testosteron (WELSH, ROSENTHAL, DUNCAN und TAYLOR[60]) wie durch Vitamin A (BING[61]) erhöht

Der *äquimolekulare Austausch ist die Grundlage der Tubulustätigkeit* und erklärt nicht nur den Antagonismus von Kochsalz gegen die harnpflichtigen Stoffe (v. KORÁNYI, E. und J. FREY), sondern führt auch zum Verständnis der Pathogenese der hypochlorämischen Azotämie oder hydro-salopriven Urämie (J. FREY). Ebenso läßt sich aus Experiment und Klinik die für die normale tubuläre Epitheltätigkeit der Niere notwendige Anwesenheit von Nebennierenrindenhormon ableiten (J FREY).

2. Filtratmengenbestimmungen nach der Gesamtkonzentration von Blut und Harn.

Wenn in den Kanälchen ein äquimolekularer Austausch stattfindet, so kann man danach die Menge des Glomerulusfiltrats bestimmen. Es ist in der Gesamtkonzentration des provisorischen und des definitiven Harns ein Maß für die Eingung dieses provisorischen Harns gegeben. Denn da ein Austausch stattfindet und dieser im molekularem Verhältnis erfolgt, so ist für die Harneindickung natürlich nur die Gesamtzahl der Moleküle maßgebend; und als Maß dafür ist die Gefrierpunktserniedrigung anwendbar. Es läßt sich die Menge des provisorischen Harns nach dem Gefrierpunkt des definitiven Harns berechnen (E. FREY[13]); dabei bestimmt man jeweils die Gefrierpunktserniedrigung des Blutes und damit *auch die des Glomerulusfiltrats oder nimmt sie mit —0,56° an. Die* Volumina verhalten sich umgekehrt wie die Konzentrationen: wenn aus 1 Liter einer 1%igen Lösung eine 2%ige wird, so beträgt das Volumen dann 0,5 Liter. Die Menge des provisorischen Harns ist also gleich der des definitiven Harns multipliziert mit ΔHarn/δBlut: cm³ provisorischer Harn (Glomerulusfiltrat) =

$$\frac{\Delta \text{ Harn}}{\delta \text{ Blut}} \times \text{cm}^3 \text{ definitiver Harn}$$

Gewöhnlich ist der Tagesharn bei einer Menge von 1,5 Litern gegenüber dem Blut *auf etwa das 3—4fache eingedickt, er weist also einen Gefrierpunkt von* —1,68° bis —2,22° auf Bei hohen Harnkonzentrationen kann der osmotische Druck auf über 30 Atmosphären gegen die 7 Atmosphären des Blutes ansteigen.

Aus einer größeren Untersuchungsreihe am Menschen seien einige Zahlen über die auf diese Weise bestimmte Menge des Glomerulusfiltrats angeführt (J. FREY[58], 1932), daraus ergibt sich bei Harneindickung die in den Tubuli rückresorbierte oder bei Wasserdiurese die durch die Tubuli zugefügte Wassermenge, die man z. B. in Prozenten des Glomerulusfiltrats ausdrücken kann. Die ruhenden Nieren produzieren nach diesen Untersuchungen in 2 Std etwa 50 cm³ definitiven Harn mit einem Delta von —2,10°, wobei sich ein Glomerulusfiltrat von 200 cm³/2h errechnen läßt, von dem 75% Wasser in den (proximalen) Tubuli rückresorbiert werden Bei einer Filtrationsdiurese kann die Glomerulusfiltratmenge in der gleichen Zeit von 2 Std das Vielfache der genannten 200 cm³ der ruhenden Niere betragen, also z. B. nach Salyrgan, Coffein, Harnstoff, Zucker und anderen Substanzen. So erhöht sich nach 250 cm³ Bohnenkaffee die Menge des provisorischen Harns auf etwa 1000 cm³/2h, wobei sich natürlich der Gefrierpunkt des definitiven Harns dem des Blutes angleicht und Wasser nicht oder nur in Spuren in den Tubuli rückresorbiert wird. Erst nach diesen Bestimmungen der Menge des Glomerulusfiltrats werden die starken Schwankungen der Glomerulusdurchblutung und damit natürlich auch der Ultrafiltratmenge verständlich, wie sie bei

Filtrationsdiuresen (unter Einschluß von Kompensationsflächen) gegenüber der ruhenden Niere sowohl bioptisch als auch nach den Gefäßdarstellungen (Kap. X) gefunden wurden. Bei den Filtrationsdiuresen erhöht sich die „minimale“ Filtratmenge entsprechend der stark zunehmenden Durchblutung der Glomeruli und der anderen Filtrationsflächen im gleichen Verhältnis. Die Autoren, die nach der Inulinmethode oder ähnlichen Verfahren eine „maximale“ Filtratmenge zu finden glaubten, ermittelten diese bei den Filtrationsdiuresen gegenüber der normal absondernden Niere nur gering verandert; diese Befunde stehen aber im Widerspruch zu unseren Beobachtungen der Durchblutungszunahme bestimmter Nierenbereiche bei diesen Diuresen. — Es läßt sich demnach in Zusammenfassung aller unserer Befunde sagen, daß die Menge des Glomerulusfiltrats klein ist, daß sie aber entsprechend der Zunahme der Durchblutung *filtrierender* Capillarbereiche gleichfalls um das Vielfache ansteigen kann, wenn die Niere von einem Reiz zur Filtrationsdiurese getroffen wird.

Weiter ist das Verhalten der Glomerulusfiltratmenge bei der Wasserdiurese von Interesse. Nach der gleichen Bestimmungsweise läßt sich nach Wassertrinken (1500 cm^3) auf der Höhe dieser Diureseart (300 cm^3 definitiven Harns pro $\frac{1}{2}$ Std) eine Filtratmenge von z. B. 220 $cm^3/2^h$ ermitteln, also ein Quantum, das nicht über das normale hinausgeht, was wiederum mit den Durchblutungsuntersuchungen der Niere in Einklang steht. Die durch die (distalen ?) Tubuli dem provisorischen Harn zugefügten Wassermengen betragen hierbei 450% der Glomerulusfiltratmenge, oder der definitive Harn macht 540% des Glomerulusfiltrats aus. Nur bei normalem Anfall von Stoffwechselschlacken ist die Menge des Glomerulusfiltrats bei der Wasserdiurese gleich der der ruhenden Niere, sie erhöht sich selbstverständlich — wie die Bestimmungen gleichfalls zeigten —, wenn neben der Wasserdiurese noch vermehrt harnpflichtige Substanzen zur Ausscheidung gelangen.

Man kann nun bei Nierenerkrankungen nicht nur die Abnahme der Filtrationsgröße verfolgen, sondern auch die verminderte Wiederaufnahme des Wassers, wofür ebenfalls ein paar Beispiele folgen (J. Frey[58]).

	Definitiver Harn cm^3/Tag	Δ	Glom.-filtrat cm^3/Tag	Rückresorbierte Menge in %	Bemerkungen
normal	1500	2,44°	6560	77	
normal	620	2,20	2440	74	
akute Glom.-Nephritis	1150	1,03	2110	46	
chron. Glom.-Nephritis	1810	1,01	3320	45	Rest-N 46 mg%
chron. Glom.-Nephritis	680	0,80	970	30	Rest-N 53 mg%, bei Wasservers. 1000 ¾ h
Urämie bei Nephrozirrhose	1140	0,72	1470	23	
komb. Mi.-Insuff. + Ödeme	3600	0,58	4000	10	nach Ansäuerung 2 cm^3 Salyrgan i.v.

Gegenüber den Normalbeispielen, von denen je ein solches mit reichlicher und mit geringer Harnmenge am Tag als Grenzfall gebracht wird, sind die entzündlichen Nierenerkrankungen und deren Folgezustände dadurch ausgezeichnet, daß — wie bekannt — die Konzentration (Δ) des definitiven Harns abnimmt und daß sich dies vor allem in einer Abnahme der rückresorbierten Mengen ausdrückt. Bei einem Urämiekranken z. B. wurde zwei Tage vor dem Tode eine rückresorbierte Menge von nur 10%, einen Tag vorher von 6% und am Todestag nur noch von 3% des an sich stark reduzierten Glomerulusfiltrats gefunden. Das

bedeutet den fortschreitenden Übergang der insuffizienten Niere zur filtrierenden Absonderungsweise, wie sie vorausgehend näher auseinandergesetzt wurde. — Kommt es bei chronischen Nierenerkrankungen infolge starken Untergangs von Nierengewebe nicht mehr zur Ausbildung der bekannten isosthenurischen Polyurie (Filtrationsdiurese), so ist eine Abnahme des provisorischen Harns einschließlich des Glomerulusfiltrats nachzuweisen; immer aber wird die Niereninsuffizienz an der Minderung der rückresorbierten Wassermenge deutlich.

Literatur.

[1] v. Korányi: Z. klin. Med. 33, 1 (1897). — [2] Magnus: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 44, 396 (1900). — [3] Galeotti: Arch. Anat. u. Physiol. 1902, 200. — [4] Sollmann: Amer. J. Physiol. 9, 459 (1903). — [5] Brodie u. Cullis: J. Physiol. 34, 224 (1906). — [6] Cushny: J. Physiol. 27, 429 (1902); zit. nach Loewi: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 48, 410 (1902), S. 431. — [7] Loewi: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 50, 326 (1903); 59, 57 (1908). — [8] Bieberfeld: Pflügers Arch. 112, 398 (1906); 119, 341 (1907). — [9] Chaussin: J. Physiol. et Path. gén. 18 (1920). — [10] Adolph: Amer. J. Physiol. 65, 424 (1923). — [11] Volhard: Hdb. inn. Med. VI/1, 2. Aufl. Berlin: Springer 1931. — [12] Becher, E.: Dtsch. Arch. klin. Med. 145, 222 (1924). — [13] Frey, E.: Pflügers Arch. 112, 71 (1906). — [14] Kerpel-Fronius: Erg. inn. Med. 51, 623 (1936). — Klin. Wschr. 1937 II, 1466. — [15] Frey, J.: Vortrag Juli 1941. — [16] Frey, J., u. Werz: Arch. inn. Med. 1949 im Druck. — [17] Frey, J., u. Jockers: Arch. inn. Med. 1949 im Druck. — [18] Frey, J.: Klin. Wschr. 1949 im Druck. — [19] Frey, E., Pflügers Arch. 139, 465 (1911). — [20] Frey, E.: Pflügers Arch. 139, 532 (1911). — [21] Frey, E.: Z. exper. Path. u. Ther. 2, 45 (1905). — [22] Frey, J.: Z. exper. Med. 95, 13 (1934). — [23] Frey, E.: Pflügers Arch. 123, 515 (1908). — Biochem. Z. 19, 509 (1909). — [24] Glass: Z. exper. Med. 82, 776 (1932). — [25] Rohland: Klin. Wschr. 1936 I, 825. — [26] Hatano: Beitr. path. Anat. 102, 316 (1936). — [27] Lehnberg: Beitr. path. Anat. 105, 476 (1941). — [28] Larissa: Z. exper. Med. 106, 719 (1939). — [29] Frey, J., Liebegott u. Walterspiel: in Vorber. — [30] Wilkinson u. McCance: Quart. J. exper. Physiol. 30, 249 (1940). — [31] Grewels: in Becher, Nierenkrankheiten I, S. 94. Jena: Fischer 1944. — [32] Kappert: Die Diagnostik und Therapie des Nebennierenausfalls und das Krankheitsbild der relativen Nebennierenrindeninsuffizienz (Hypadrenie). Basel: Schwabe 1947. — [33] Rokitansky: zit. nach Eppinger, Wien. klin. Wschr. 1939, 637. — [34] Nonnenbruch: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 51, 341 (1939) und in Becher, Nierenkrankheiten I, S. 568. Jena: Fischer 1944. — [35] Frey, J.: Ärztl. Wschr. 1948, 486. — [36] Eppinger: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 50, 264 (1938). — Wien. klin. Wschr. 1939, 637. — [37] Beiglböck: Wien. klin. Wschr. 1941, 262. — Z. klin. Med. 143, 530 (1944). — [38] Hesi: Z. exper. Med. 108, 427 (1941). — [39] Kappert: Schweiz. med. Wschr. 1944, 569. — [40] Heilmeyer: Med. Spektrophotometrie. Jena: Fischer 1933. — [41] v. Kup: zit. nach Thaddea: Die Nebenniereninsuffizienz und ihr Formenkreis, S. 202. Stuttgart: Enke 1941. — [42] Siegmund: Münch. med. Wschr. 1942 I, 463. — Virchows Arch. 311, 180 (1943). — [43] Benecke: Arb.tag. Ost d. ber. Fachärzte, Berlin 1942. — [44] Schopper: Beitr. path. Anat. 109, 65 (1944). — [45] Baumgärtel: Med. Mschr. 2, 80 (1948). — Med. Klin. 1947, Nr. 6. — [46] Albrich: Erg. inn. Med. 63, 264 (1943). — [47] Frey, J.: Verh. Südwestdeutsch. Internistenkongreß, Karlsruhe 1947. — [48] Darrow u. Yannet: J. clin. Invest. (amer.) 14, 268 (1935). — [49] Kutschera-Aichbergen: Schweiz. med. Wschr. 1948, 135. — [50] Reiss: Endokrinologie 18, 1 (1936). — [51] Rigl: Klin. Wschr. 1939 I, 265. — [52] Reinwein: Med. Klin. 1939 II, 1336, 1368, 1393. — [53] Mellinghoff: Z. exper. Med. 110, 423 (1942). — [54] Meier, Gysel u. Müller: Schweiz. med. Wschr. 1944, 93. — [55] Swingle, Pfiffner u. Vars: Science 77, 58 (1933). — [56] Frey, J.: unveröffentlicht. — [57] Bell u. Knutson: J. amer. med. Assoc. 134, 441 (1947). — [58] Trueta, Barclay, Daniel, Franklin u. Prichard: Studies of the renal circulation. Oxford: Blackwell 1947. — [59] White, Heinbecker u. Rolf: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 46 (1941). — [60] Welsh, Rosenthal, Duncan u. Taylor: Amer. J. Physiol. 137, 338 (1942). — [61] Bing: Amer. J. Physiol. 140, 240 (1943).

XIV. Rückblick.

Nachdem Experiment und Klinik eine Anzahl neuer Befunde für eine *Vorstellung über die Harnbereitung* lieferten, sei es abschließend gestattet, die einzelnen Mosaiksteine zu einem Gesamtbild zu vereinen, das dem Rahmen einer Theorie der normalen Harnabsonderung seit ihren ersten Anfängen (1906) längst entwachsen ist und sich in der gewonnenen Selbständigkeit für Physiologie und Pathologie gleichermaßen auszuwirken beginnt.

Ganz im Mittelpunkt der Harnbereitung steht die Arbeitsweise der Tubuluszellen sowie die Leistungsfähigkeit der Gesamtheit des tubularen Nierengewebes für den Organismus Es hat sich gezeigt, daß die Tubuluszellen, die in ständigem innigem Kontakt mit einer enormen durchfließenden Blutmenge stehen, sozusagen nach innen — dem Tubuluslumen zu — orientiert sind und von hier aus den Reiz zu ihrer spezifischen Tätigkeit empfangen. Und diese besteht in der Ausscheidung der Harnfixa in Richtung Blut—Tubulusharn. Die Auslösung dieser tubularen Funktion erfolgt durch den Glomerulusharn, der als Plasma-Ultrafiltrat alle im Blut vorhandenen wasserlöslichen Stoffe in Blutkonzentration mitbringt. Es liegt nahe, den sogenannten Bürstensaum der proximalen Tubuluszellen als Vermittlungsorgan hierfür anzusehen und damit diesen gewundenen Kanälchen die Ausscheidungsfunktion erster Ordnung zuzuerkennen. Es ist die Leistungsgröße dieser Tubuluszellen in ihrer Gesamtheit für jeden einzelnen auszuscheidenden Stoff, *die die Filtratmenge der Gesamtheit der Glomeruli* bestimmt. Ist das Ausscheidungsvermögen der Tubulusepithelien bei plötzlich erhöhtem Anfall irgendeiner harnpflichtigen Substanz oder der Summe mehrerer noch auf einer niedrigen Stufe, so wird der von den Tubuli ausgehende und unterhaltene Dauertonus der Glomeruli aufgegeben, und es erfolgt dementsprechend eine kräftige Filtration, die weit über die etwa 4 Liter/Tag der Harnmenge der ruhenden Nieren des Menschen hinausgeht Genügt der die Tubuli nun hinabeilende Harnschwall und damit der endotubulare Reiz auf die proximalen Konvolutzellen noch nicht vollständig, um sie mit dem auszuscheidenden Stoff aufzuladen und das Blut davon zu reinigen, so werden außer den Glomeruli noch andere Filtrationsflächen unter Funktions- und Gestaltswandel akzessorisch herangezogen, so lange, bis durch den Vorgang der stärksten Filtrationsdiurese das Blut eine ausreichende Clearance von dem betreffenden Stoff sowohl über die Glomerulus- wie über die Tubulusseite erfahren hat. Dies geschieht unter Aufgabe der Wasserregulation des Organismus durch die Niere mit der Gefahr der Austrocknung und des Salzverlustes. Die maximal erreichbare Filtratmenge, die in diesen Fällen von den Glomeruli, den akzessorischen Filtrationsflächen der Niere (Schleifen) und schließlich unter Funktions- und Gestaltswandel auch von den Konvoluten selbst — also vom gesamten Organ — geliefert wird, übertrifft die Menge des normal arbeitenden Organpaars um etwa eine Zehnerpotenz. Bei dem analogen Geschehen der kranken Organe, wie es die isosthenurischen Zwangspolyurien als *Notstandsfunktion der Nieren darstellen*, hängt das Harnvolumen von der Masse des noch erhaltenen Nierenparenchyms ab. Es ist also die jeweils vorliegende Leistungsfähigkeit der proximalen Tubuluszellen, die die Filtrationsgröße bestimmt, indem sie die Gefäßweite des ganzen Organs, vornehmlich der Knäuel, kontrolliert. Wird die Tubuluszelle des 1. Konvoluts relativ oder absolut *insuffizient*, übersteigen also die in der Zeiteinheit anfallenden Harnfixa ihr Reinigungs- oder Exkretionsvermögen merklich, so geht die Niere zur Notstandsfunktion, der Filtrationsdiurese, über. *Diese bedeutet demnach eine* reaktive Kompensation der Tubulusinsuffizienz; sie tritt bei der kranken Niere ebenfalls besonders in Erscheinung und bestimmt ihre Funktionsweise. Die Arbeitsgröße der Tubuluszelle ist für jeden Stoff eine andere und begrenzte, außerdem eine mit wechselndem Angebot stark schwankende; *früher bezeichnete* man diesen Umstand in ungenauer Definition gern als Nierenschwelle. Die Güte dieser exkretorischen Tubulusarbeit ist außerdem an die Lieferung eines sehr großen Sauerstoffquantums, an normale Temperatur und an die Versorgung mit ausreichenden Mengen von Nährstoffen und Cofermenten (Hormone und Vitamine) geknüpft. Weiterhin spielt auch hierbei eine unterstützende Rolle die intrarenale Blutdruckverteilung, die für die Filtrationsarbeit jeder Ausdehnung

als die einzige treibende Kraft anzusehen ist. Da die Leistungsfähigkeit der proximalen Tubuluszellen mit der Größe der anfallenden harnpflichtigen Substanzen wechselt, so besteht demnach kein reziprokes Verhältnis zur Glomerulustätigkeit oder Filtratmenge, wie man vielleicht annehmen könnte.

Die exkretorische Tätigkeit der Niere, speziell der Tubulusepithelien beider Sorten, wird dadurch entlastet, daß der Körper in seinen Organen, vornehmlich der Haut und dem darunterliegenden Gewebe, über die Möglichkeit der Aufnahme gewaltiger Stoff- und Wassermengen verfügt, um sie erst später, wenn die Spitzenbelastung der Niere abgeklungen ist, ihr mit dem Blutstrom wieder anzubieten. Diese Exkretionsschuld der Niere, bedingt durch Überschreiten des *jeweiligen Leistungsmaximums* der Tubuluszellen, wird durch die Thesaurierungsfähigkeit für die Harnfixa in veränderlichem Ausmaß ermöglicht, sie tritt bei Nierenkrankheiten besonders drastisch in Form der Ödeme in Erscheinung.

Der Exkretionsvorgang der Nierenepithelien besteht in einem äquimolekularen Austausch gegen Kochsalz. für jede Molekel einer harnpflichtigen Substanz, die die Tubuluszelle in Richtung des Lumens verläßt, wird eine Molekel Kochsalz aus dem vom Glomerulus gelieferten provisorischen Harn im Tubulus wieder aufgenommen Die Bedeutung einer ausreichenden Kochsalzmenge für die Harnbereitung geht besonders auffällig aus der Pathologie hervor. Die Niere benutzt hier ein Prinzip, wie es auch in anderen Organen des Körpers (Darm, Gallenblase) mutatis mutandis angewandt wird. Als Voraussetzung hierfür erwies das Experiment. daß Kochsalz — abgesehen von Bicarbonat als zweitem Stoff — lediglich durch Filtration in den definitiven Harn gelangt· dagegen müssen die übrigen Harnfixa außerdem eine kräftige tubuläre Ausscheidung erfahren, da sich die Annahme übergroßer Mengen von Glomerulusfiltrat als unmöglich herausstellte Die enorme Durchblutung des Organs liefert nicht ein Filtratvolumen gleicher oder ähnlicher Größenordnung und steht demnach nicht in der Hauptsache im Dienst des Filtrationsgeschehens, sondern sie ist vielmehr die Voraussetzung für eine jederzeit parate, schnelle und kräftige Elimination der harnpflichtigen Stoffe. Denn die Tubuluszellen als Vollstrecker des Absonderungsaktes der Harnfixa in erster Linie sind es, die von einer großen Blutmenge (30% des Herzminutenvolumens) bespült werden müssen, da die harnpflichtigen Stoffe nur in sehr geringer Blutkonzentration vorliegen, und da außerdem das Organpaar nicht wie die Lunge im Hauptschluß des Kreislaufs liegt

Schließlich ist der vom Glomerulus filtrativ gelieferte provisorische Harn in einem getrennten Arbeitsgang der Niere einer Wasserbearbeitung (Konzentrierung oder Verdünnung) unterworfen Dieser Vorgang besteht im Prinzip in einer Ent- oder Verwässerung des Tubulusharns, wobei die Niere mit reinem destilliertem Wasser arbeitet und sowohl mit kleiner wie mit großer definitiver Harnmenge in der Lage ist, Stoffwechselschlacken auszuscheiden Bewerkstelligt wird diese Wasserbearbeitung nach Größe und Richtung durch die Absonderungsstärke eines hormonellen Anteils der Posthypophyse unter Ausnutzung besonderer Blut- und Druckverteilungen in den Nieren Dieser Arbeitsvorgang ist wiederum an eine normale Gefäßtonuslage und damit ausreichende oder suffiziente Arbeitsgröße der Tubuluszellen gebunden. ist letzte überschritten, so setzt sich die Filtrationsdiurese auch dieser Wasserbearbeitung gegenüber durch. Es sprechen Befunde dafür — aber sicher läßt es sich nicht sagen —, daß die Wasseraufnahme in die proximalen, die Wassersekretion in die distalen Tubuli verlegt werden könnte.

Es hat sich also in der Tat ergeben, daß einige Nierenfunktionen unabhängig voneinander verlaufen. Und zwar betrifft dies die Selbständigkeit der Wasserbearbeitung einerseits und andererseits diejenige der Ausscheidung der Harnfixa

durch das Organpaar, falls nicht starke Absonderungsreize vorliegen. Allerdin besteht eine Unabhängigkeit der beiden genannten Funktionen nur bei solch Volumenänderungen des Harns, die allein durch das Hypophysenhinterlappe hormon hervorgerufen werden. Diese Bedingung tritt unter gesunden Verhä nissen als Konzentrierung des Harns oder als Wasserdiurese in Erscheinun unter krankhaften Umständen als hypophysär-diencephale Oligurie oder Polyu (Diabetes insipidus). Zu welcher der beiden Funktionen die Niere auf hormonale Wege im Einzelfall veranlaßt wird, entweder zur wassereinsparenden oder z *wasserausscheidenden, hängt von der Absonderungsgröße des posthypophysär* Hormons ab: ist sein Blutgehalt groß, so dickt die Niere das Produkt ihr Glomeruli und das ihrer spezifischen Zelltätigkeit ein; ist er gering, so erschei ein dem reinen Wasser genäherter definitiver Harn, in dem jedoch wiederum d Eigentätigkeit der Tubulusepithelien enthalten ist.

Der verschiedenartige Bau des Nephrons, seiner Wandzellen und seine Z ordnung zu bestimmten renalen Capillarbereichen verlockt zu dem Bemühe eine Lokalisation einzelner Partiarfunktionen vorzunehmen. Über Vermutunge jedoch ist man hierbei noch nicht hinausgekommen. Vielmehr ist es erstaunlic vorerst zu erkennen, daß die einzelnen Nierenzellen — so verschieden auch ih eigentlichen Funktionen untereinander sein mögen — gleichzeitig mehrere Au *gaben verrichten können und daß sie weiterhin einem reversiblen Gestalts- un* Funktionswandel unterworfen sind, auch wenn sie normal arbeiten. So wie d Struktur einzelner Nephronanteile, so scheint auch ihre Funktion variabel. D vielseitige Tätigkeit findet deshalb auch ihren formalen Ausdruck im Aussehe der Zelle selbst. Das Nierenepithel bedient sich hierin keiner Prinzipien, die nich auch sonst im Organismus angetroffen werden. —